كلية: الصيدلة	مقرر: مراقبة الأدوية
الرمز:PHCC927	مدرس المقرر: باسمة عروس

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة

المراقبة الدوائية

الجزء النظري

المحاضرة التاسعة

اختبارات مظاهر الجودة الكيميائية والفيزيائية والفيزيوكيميائية للمواد والمنتجات الدوائية

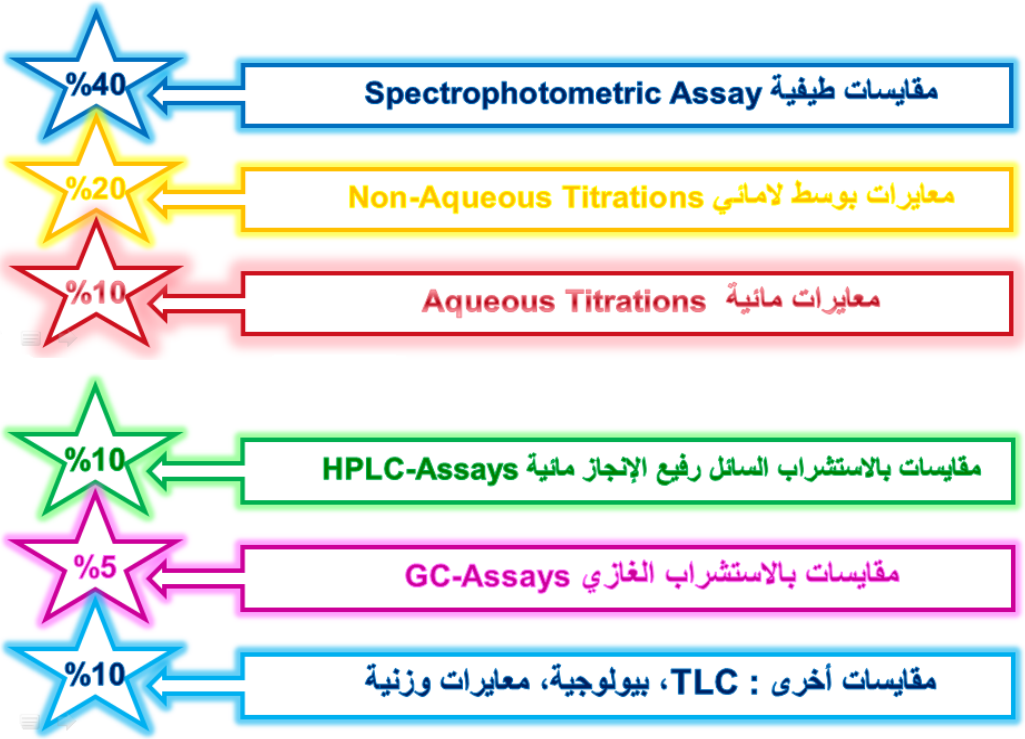
د. باسمة عروس

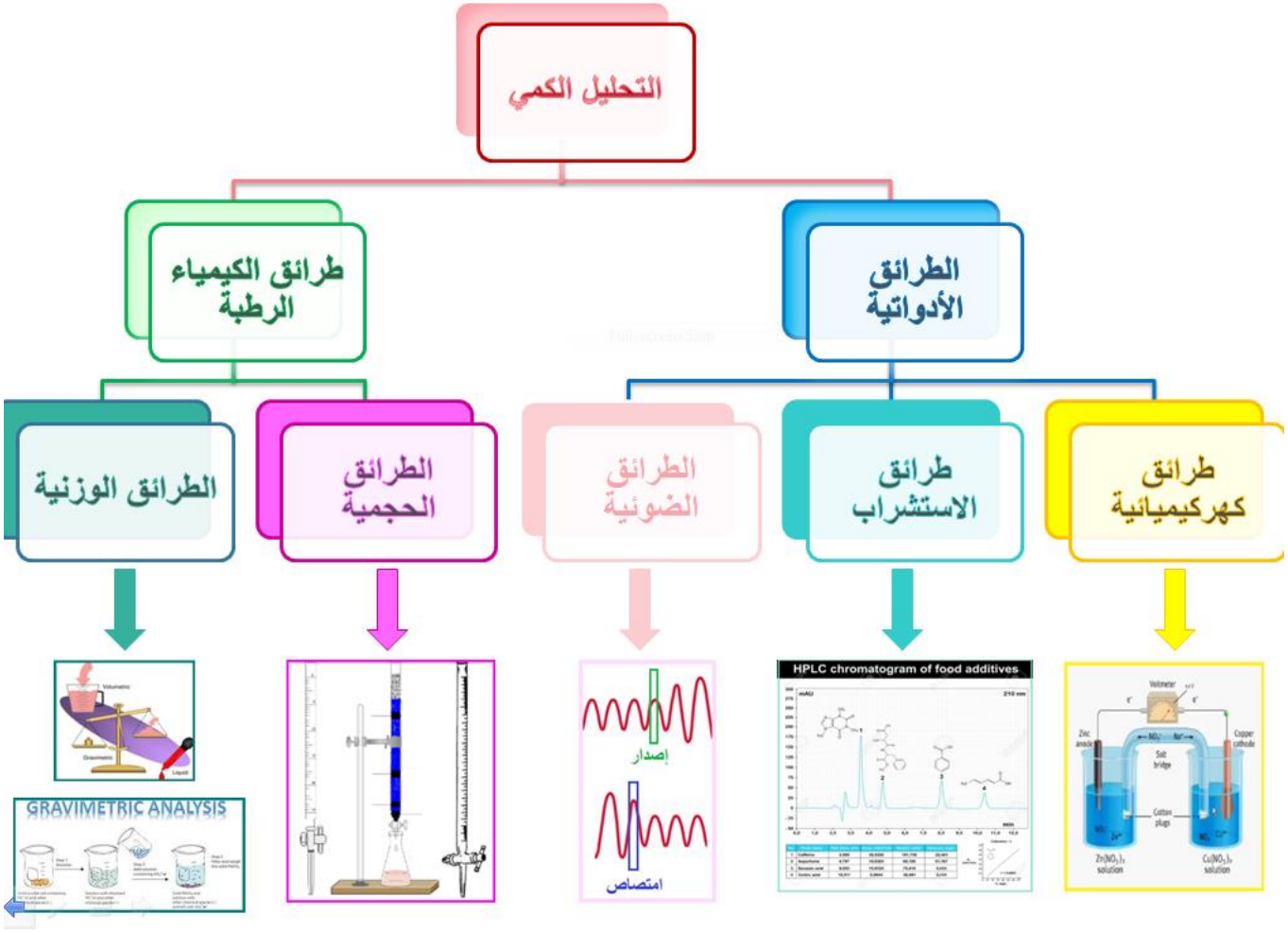
العام الدراسي 2023-2024

التحليل الكمي
Quantitative Analysis

يهدف التحليل الكمي إلى مقايسة المادة الفعالة سواء بشكلها الصرف أو ضمن المستحضر الصيدلاني.

النسبة التقريبية لتطبيق طرائق التحليل الكمي المختلفة للمواد الدوائية حسب دستور الأدوية الألماني:




التحليل الكمي
طرائق الكيمياء الرطبة
الطرائق الأدواتية
الطرائق الوزنية
الطرائق الحجمية
الطرائق الضوئية
طرائق الاستشراب
طرائق كهركيميائية
GRAVIMETRIC ANALYSIS
إصدار
امتصاص
HPLC chromatogram of food additives

طرائق الكيمياء الرطبة Wet-Chemical Methods

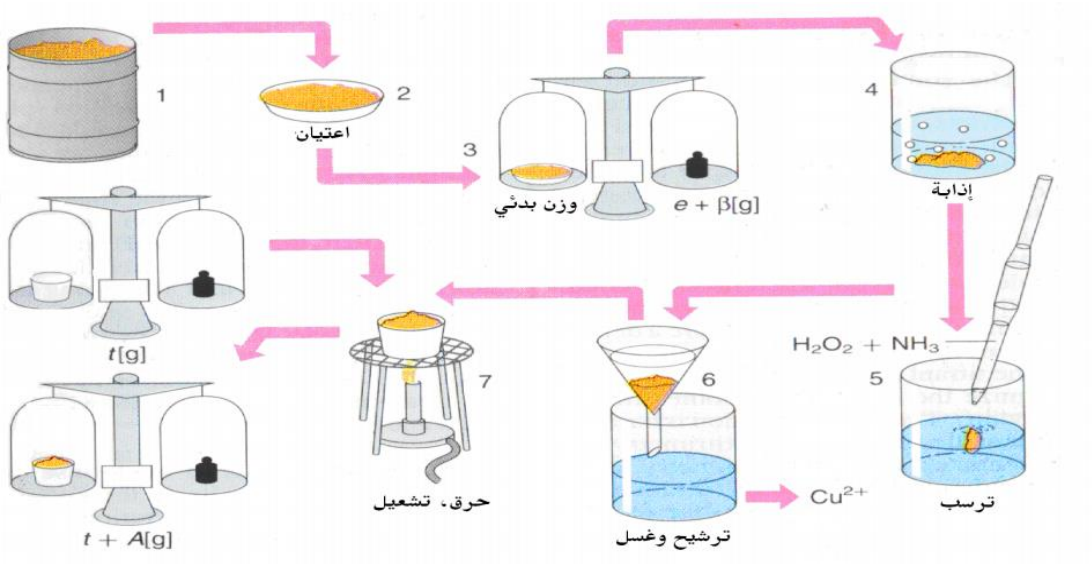
التحليل الوزني Gravimetric Analysis

هو تحليل كمي لمادة ما، يجري بإذابتها في مذيب معين، وترسيبها بشكل كمي بإضافة كاشف (معروف البنية والتركيز) على شكل راسب غير قابل للذوبان في المذيب المستعمل، ذي بنية كيميائية معروفة، قابل للفصل والوزن بعد غسله وتجفيفه.

- ❖ من **مزاياه** أنه تحليل دقيق للغاية ولا يحتاج إلى تجهيزات.
- ❖ من **سيئاته** أنه يتطلب مهارة فائقة ودقة في العمل إضافة إلى الزمن الطويل.

أمثلة دستورية:

1- مقايسة كلوريد الصوديوم بترسيبه على شكل كلوريد الفضة.
2- مقايسة سلفات الصوديوم اللامائية من خلال وزن سلفات الباريوم المتشكلة.
3- مقايسة المورفين في صبغة الأفيون باستعمال كاشف كلورو دينترو بنزيل.
4- مقايسة بروم إيزوفال.

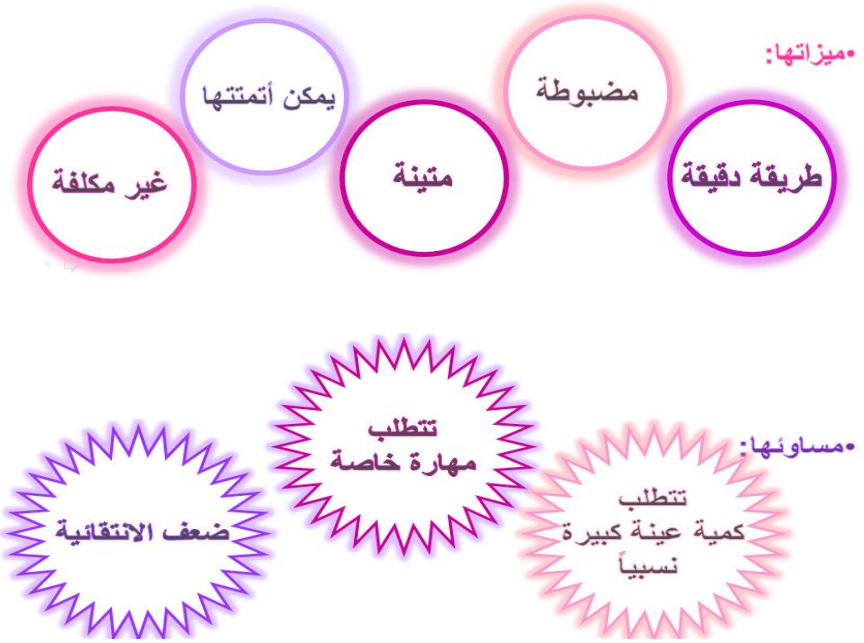


التحليل الوزني Gravimetric Analysis

طرائق المعايرة الحجمية Titrimetric, Volumetric Methods

تتفاعل **المادة المراد معايرتها** مع **محلول معياري** معروف التركيز ومن خلال **مصروف** المحلول المعياري (الذي تتفاعل مادته بشكل كامل مع المادة الموجودة في العينة) يمكن تعيين نقاوة أو تركيز العينة.

تطبق المعايرة الحجمية في دساتير الأدوية لمقايسة المواد الدوائية والسواغات والمواد الفعالة في المستحضرات الصيدلانية التي لا تمتلك عصابة لون شديدة.

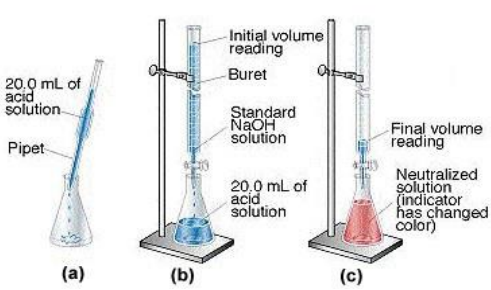


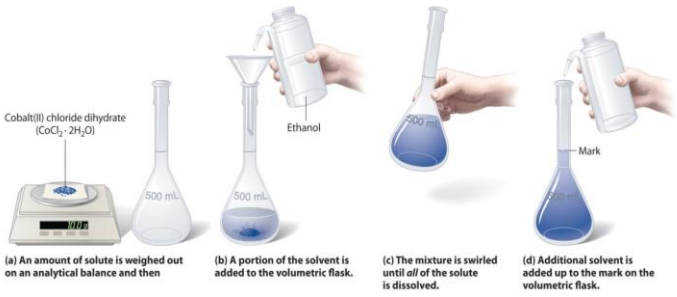
المعياريات الأولية Primary Standards والمحاليل المعيارية Standard Solution

المعياريات الأولية هي مركبات:

- ثابتة كيميائياً
- تتوافر بنقاوة عالية
- تستخدم لتقييس Standardize المحاليل المعيارية المستخدمة في المعايرات المختلفة.

مثال: مادة بوتاسيوم هيدروجين فتالات النقية التي تستخدم لتعيير محلول هيدروكسيد الصوديوم والذي يطلق عليه عندها اسم معياري ثانوي Secondary Standard والذي يمكن استخدامه في تعيير محلول حمض الهيدروكلوريك.

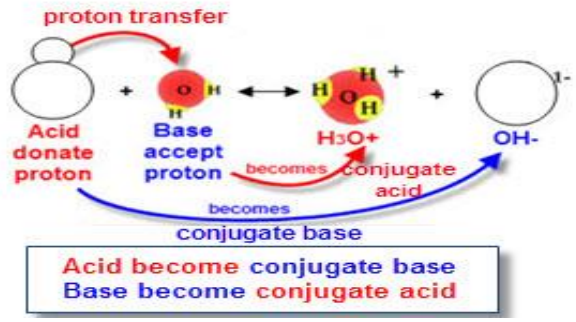


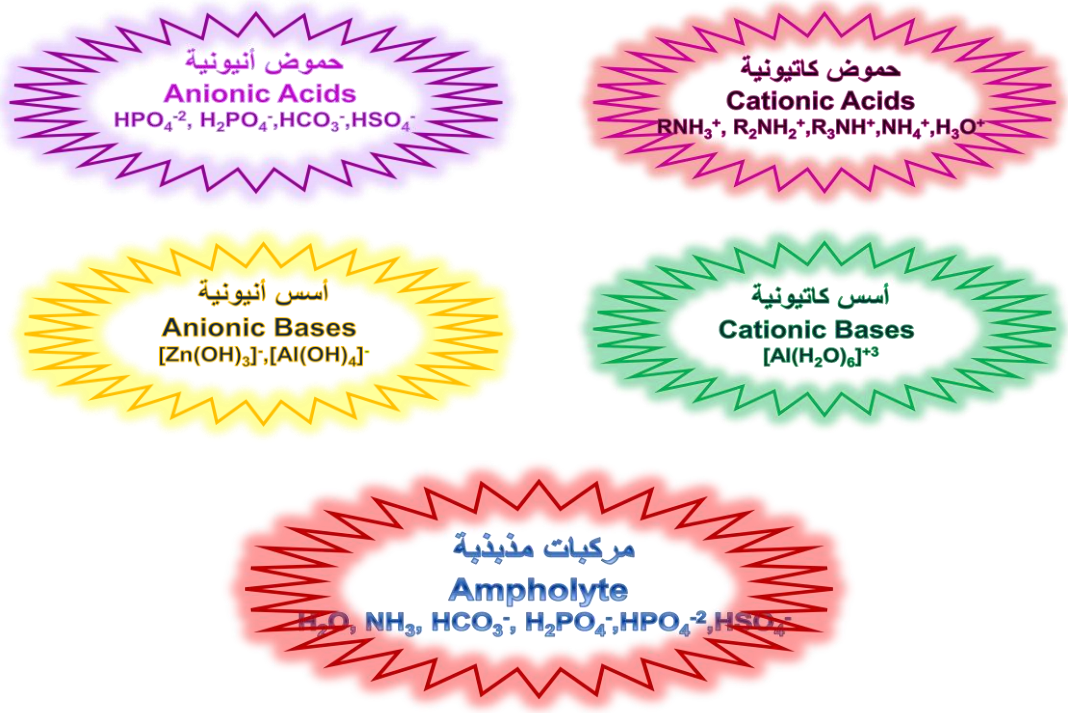


❑ معايرات حمض أساس المباشرة في الوسط المائي

نظرية برونشتد- لوري

- الحمض مادة تعطي بروتون لتتحول إلى الأساس المرافق.
- الأساس هو مادة تستقبل البروتون لتتحول إلى الحمض المرافق.



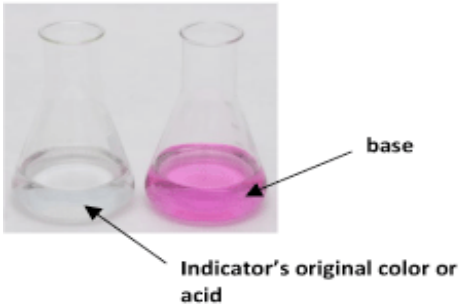


تصنف قوة الحمض أو الأساس تبعاً لثابتة التشرد:

$pk_{a/b} < 0$	حمض قوي جداً/ أساس قوي جداً
$pk_{a/b} = 0 - 4.5$	حمض قوي/أساس قوي
$pk_{a/b} = 4.5 - 9.4$	حمض ضعيف/أساس ضعيف
$pk_{a/b} = 9.4 - 14$	حمض ضعيف جداً/أساس ضعيف جداً
$pk_{a/b} > 14$	حموض وأسس أقل من ضعيفة

- لتحديد نقطة انتهاء التفاعل في المعايرات تستخدم المؤشرات الملونة Coloured indicators أو الطرائق الكهركيميائية.
- المؤشرات الملونة هي حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة يتغير لونها بين الشكل المتأين واللامتأين ويمكن معرفة المجال المستخدم من pH لمؤشر ما من خلال فرق مقداره درجة واحدة عن قيمة ثابتة التشرد pKa.

مثال:

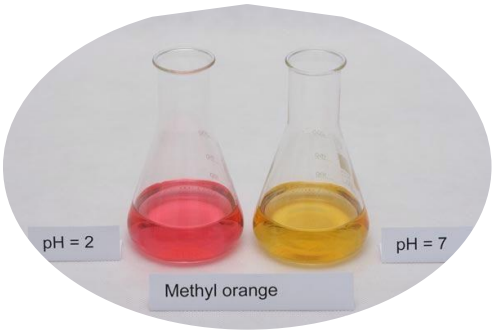


- الفينول فتالئين له $pk_a = 9.4$

وبالتالي تبدل اللون يكون بين درجتي (8.4-10.4) pH

- برتقالية الميتيل له $pk_a = 3.7$

وبالتالي تبدل اللون يكون بين درجتي (2.7- 4.7) pH



1- معايرات حمض/أساس قوي

أمثلة دستورية:

معايرة حمض البيركلوريك، حمض الهيدروكلوريك، حمض السلفوريك، فيتامين B1 .

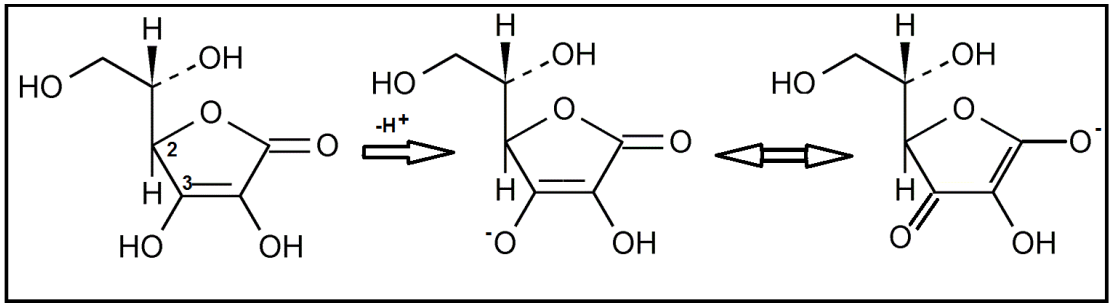
2- معايرات حمض ضعيف/أساس قوي و أساس ضعيف/حمض قوي

يستخدم فيها عادة المذيبات العضوية المزوجة بالماء مثل الإيتانول لإذابة المادة المراد تحليلها.

أمثلة دستورية:

معايرة فينيل بوتازون Phenylbutazone، معايرة حمض الأسكوربيك Ascorbic Acid، معايرة حقن Chlorambucil، وحقن Mustine ، وأقراص Nicotinic.

Ascorbic Acid



❑ معايرات أملاح الأسس الضعيفة في أوساط مائية ولامائية

الأفضلية التي يقدمها المذيب الممزوج بالماء فهي مضاعفة:
أولاً: تقلل بشكل فعال قيمة pka للأساس نظراً لأن الشكل المؤين للأساس أقل ثباتاً في أنظمة المذيبات الخليطة التي لها ثابتة عزل كهربائي قليلة.
ثانياً: المذيب العضوي يبقي الأساس في المحلول كما لو أنه متحول إلى شكل الأساس الحر أثناء المعايرة.
مثال : معايرة ليدوكائين هيدروكلورايد

❑ معايرات غير مباشرة في الطور المائي

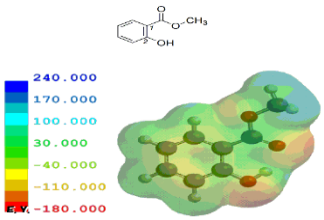
وهي معايرات ممكنة على شكل:

- معايرة حمض قوي/ أساس قوي
- معايرة حمض ضعيف/ أساس قوي ..... وهي الأكثر شيوعاً
- معايرة أساس ضعيف/ حمض قوي

مثال:
تقدير الإستيرات بمعايرة الرجوع Estimation of Esters by Back Titration حيث تضاف إلى الاستر زيادة من الصود ويعاير الصود بحمض الهيدروكلوريك بوجود الفينول فتالئين كمؤشر.

$$RCOOR' + NaOH \longrightarrow RCOONa + R'OH$$

مقايسات : بنزيل بنزوات، زيت الخروع، زيت جوز الهند، متيل ساليسيلات.



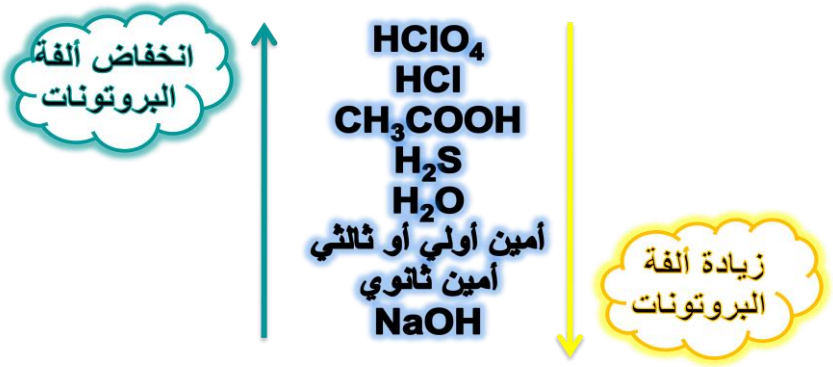
❑ المعايرات اللامائية Non-Aqueous Titration

- هي الأكثر شيوعاً لمعايرة الحموض الضعيفة جداً والأسس الضعيفة جداً.
- أما الأكثر مشاهدة هو معايرات الأسس العضوية بحمض البيركلوريك Perchloric Acid المذاب في حمض الاسيتيك.
- يتصرف الماء كحمض ضعيف أو كأساس ضعيف في البيئة المائية. حيث ينافس الحموض الضعيفة جدا والأسس الضعيفة جدا التي لا يمكن معايرتها في الوسط المائي.
- من الصعب معايرة أسس لها pKa أقل من 7 أو حموض لها pKa أكبر من 7 في وسط مائي.

- يمكن استخدام مذيبات عضوية مختلفة بدلا عن الماء، نظراً لأنها لا تنافس المادة المراد تحليلها على إعطاء أو استقبال البروتون.

1- المعايرات اللامائية للأسس الضعيفة Non-Aqueous Titration of Weak Bases

- تصنف الحموض والأسس بحسب تصاعد أو تنازل ألفة البروتونات كالتالي:



- الحموض القوية جداً كحمض البيركلوريك هي القادرة على برتنة حمض الأسيتيك الذي يمتلك ألفة للبروتونات أكبر من حمض البيركلوريك ما يمكنه أن يتفاعل معه كأساس.
- يضاف إلى حمض الأسيتيك بلا ماء حمض الأسيتيك الذي يتحلمه بوجود الماء إلى حمض الأسيتيك، لإبعاد آثار الماء عن حمض البيركلوريك كمحلول معاير.

- أما المادة المراد معايرتها فتذاب بحمض الاسيتيك، مثال:

- في المحلول المعاير، محلول حمض البيركلوريك في حمض الأسيتيك:

$$HClO_4 + CH_3COOH \longrightarrow ClO_4^- + CH_3COOH_2^+$$

- في المحلول المراد معايرته، محلول المادة المراد معايرتها في حمض الأسيتيك:

$$CH_3COOH + Base \longrightarrow CH_3COO^- + Base^+$$

- أثناء المعايرة:

$$CH_3COOH_2^+ + CH_3COO^- \longrightarrow 2CH_3COOH$$

- المؤشر أو المشعر:

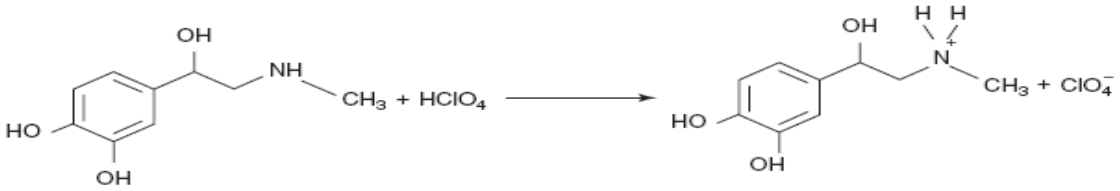
$$Indicator + CH_3COOH_2^+ \longrightarrow [Indicator\text{-}H]^+ + CH_3COOH$$

يستخدم من المؤشرات في هذا النوع من المعايرات :
أزرق الأوراست Blue Oracet ، أحمر كيناليدين Read Quinalidine ، البنفسجية المبلورة Crystal Violet وهي أسس ضعيفة جداً.

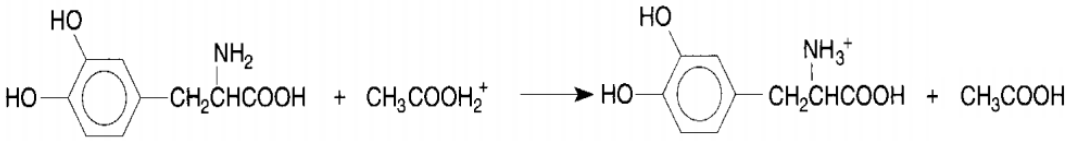
أمثلة دستورية

مقايسة الأدرينالين

$$RNH_2 + HClO_4 \rightarrow [RNH_3]^+ + ClO_4$$



مقايسة L-DOPA



مقايسة كل من ميترونيدازول، وكودئين، وبروبرانولول هيدروكلورايد، وليدوكائين هيدروكلورايد

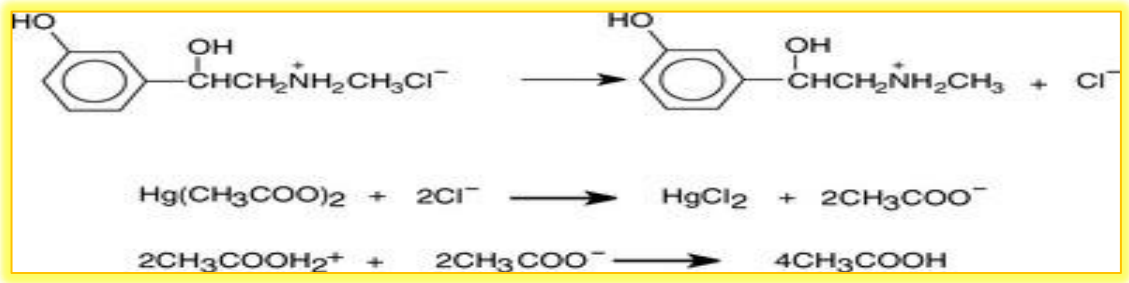
- عندما يكون الأساس المراد معايرته **ملح لحمض قوي**، مثل **كلوريد** أو **بروميد**، يجب إضافة **أسيتات الزئبق MercuricAcetate** قبل إجراء المعايرة، لإزاحة الأيون المعاكس الأنيوني أي لتشكل مع حمض الهيدروكلوريك المتشكل كلوريد الزئبقي وحمض الأسيتيك كما في المعادلات التالية:

$$Cl^- + CH_3COOH_2^+ \longrightarrow HCl + CH_3COOH$$

$$2Cl^- + Hg(CH_3COO)_2 \longrightarrow HgCl_2 + 2CH_3COO^-$$

$$CH_3COO^- + CH_3COOH_2^- \longrightarrow 2CH_3COOH$$

مثال مقايسة فينيل إيفرين هيدروكلوريد :



2- المعايرات اللامائية للحموض الضعيفة Non-Aqueous Titration of Weak Acids

يستخدم في هذه المعايرات مذيبات مثل الكحول أو مذيب لا يتنافس بقوة مع الحموض الضعيفة على إعطاء بروتون.

من المحاليل المعايرة النموذجية:

- ليثيوم ميتوكسيد في الميتانول lithium methoxide in methanol
- رباعي بوتيل أمونيوم هيدروكسيد في ثنائي ميتيل فورماميد
  tetrabutyl ammonium hydroxide in dimethyl formamide

تجري كشف نقطة انتهاء المعايرة باستخدام:

- مؤشرات مثل أزرق ثيمول Thymol Blue.
- مقياس فرق الجهد .

أمثلة دستورية:

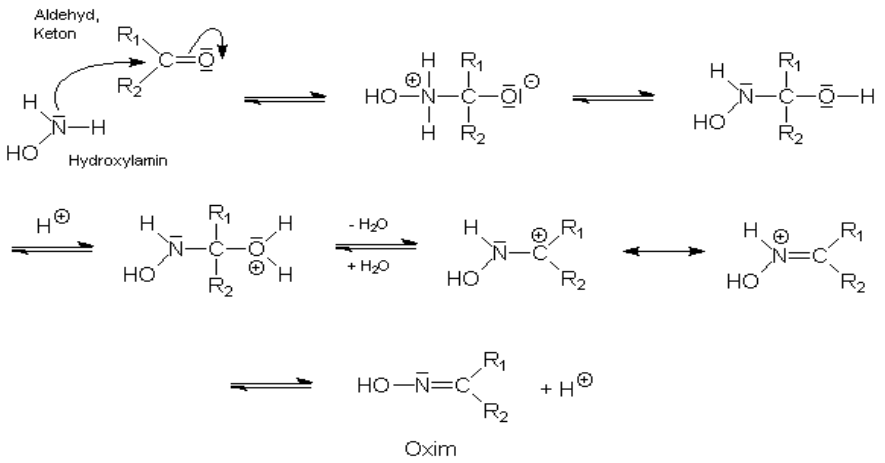
مقايسة الباربيتوريات والسلفوناميدات

كما في معايرة فينوباربيتال الصوديوم المذاب في ثنائي ميتيل فورماميد بمحلول معاير من ميثانولات الصوديوم.

❑ بعض المعايرات الخاصة (حمض-أساس)

1- معايرة الأوكسيم Oxim Titration

تتفاعل الألدهيدات والكيتونات مع مركب هيدروكسيل أمين هيدروكلوريد لتشكل الأوكسيمات الموافقة:



أمثلة دستورية:

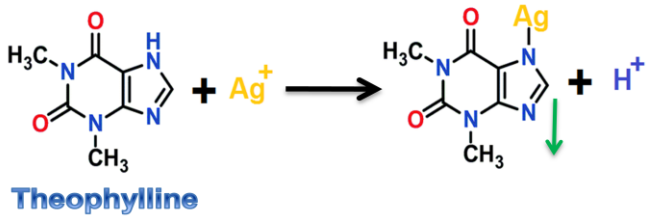
- معايرة مركب الكافور Campher
- معايرة الكارفون Carvon في زيت الكمون

2- المعايرة بمقياس الفضة الحمضي Argentoacidimetric Titration

المجموعات الوظيفية مثل (**CH, NH, SH, OH**) لا تكفي حموضتها لمعايرتها بقلوي، لكن يمكن ترسيب الأيون المتشكل أثناء المعايرة على شكل **راسب من ملح الفضة** ما يبعده عن التفاعل ويسهل معايرة الحموض الناشئة عن تحرر البروتونات بقلوي مناسب.

$$X\text{-}H + Ag^{+} \xrightarrow[H^{+}]{} X\text{-}Ag\downarrow +$$

مثال دستوري: معايرة ثيوفيللين ومعايرة باربيتال



❑ معايرات مقياس الفضة Argentometric Titrations

لها أهمية كبيرة في تقدير الهاليدات (Cl ، Br ، I) وبعض الأيونات الأخرى (SCN^{-}).
ويوجد طريقتان:

1- طريقة مور Mohr method

يستخدم فيها محلول كرومات البوتاسيوم كمؤشر.

$$AgNO_3 + Cl^{-} \rightarrow AgCl + NO_3^{-}$$
$$2Ag^{+} + CrO_4^{-2} \rightarrow Ag_2CrO_4$$

2- طريقة فولهارد Volhard method

معايرة بالرجوع حيث تضاف زيادة من نترات الفضة إلى العينة الحاوية على أيونات Cl^{-} أو Br^{-} ثم تعاير زيادة نترات الفضة بثيوسيانات الأمونيوم ويستخدم مؤشر أمونيوم سلفات الحديدوز لكشف زيادة SCN^{-}.

$$AgNO_3 + NH_4SCN \longrightarrow AgSCN + NH_4NO_3$$

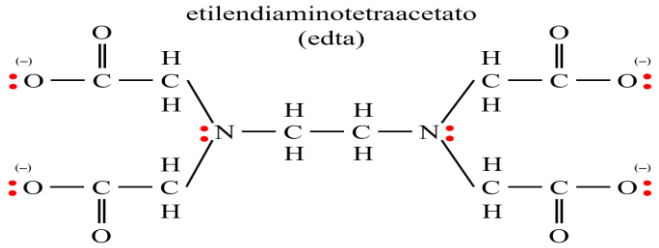
$$Fe^{+3} + 3SCN^{-} \longrightarrow Fe(SCN)_3 + 3SCN^{-} \longrightarrow [Fe(SCN)_6]^{-3}$$

- يجب ترشيح راسب AgCl أو تلبيسه بثنائي ايتيل فتالات لإبعاد أيونات SCN^{-} التي تشرد AgCl.
- يحرر الكلور العضوي بالحلمهة باستخدام هيدروكسيد الصوديوم قبل المعايرة.

مثال دستوري : معايرة كلوريد الصوديوم، كلوريد البوتاسيوم، ثيامين هيدروكلوريد، كاربرومال.

❑ معايرات مقياس المعقدات Complexiometric Titrations

تستخدم لتقدير أملاح المعادن بمحلول معاير من مركب ايثيلين ثنائي الأمين رباعي حمض الأسيتيك EDTA أو ملحه الصودي.



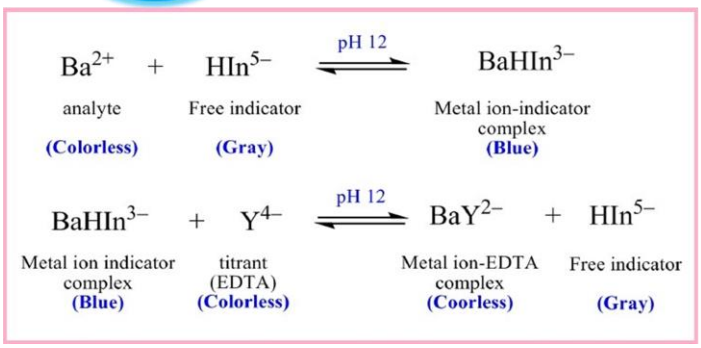
يتفاعل هذا المعقد بنسبة 1/1 مع جميع المعادن، عدا المعادن القلوية، مثل الصوديوم والبوتاسيوم.

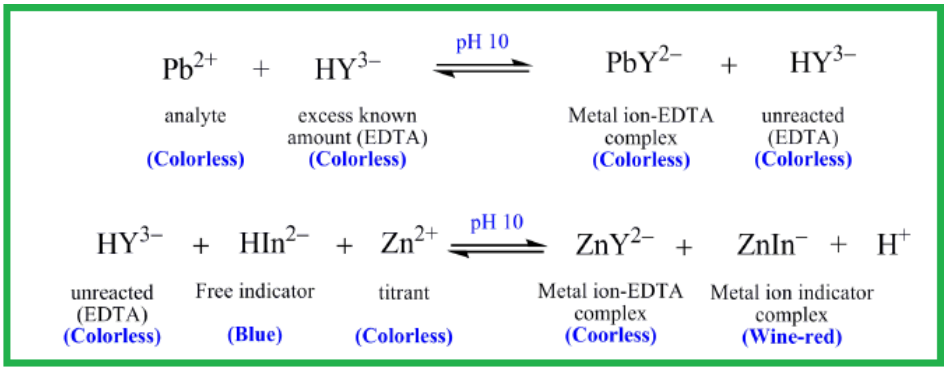
تعد معقدات المعادن القلوية الترابية مثل المغنيزيوم والكالسيوم معقدات غير ثابتة في قيم pH منخفضة وتعاير في دارئة امونيوم كلوريد عند pH= 10.

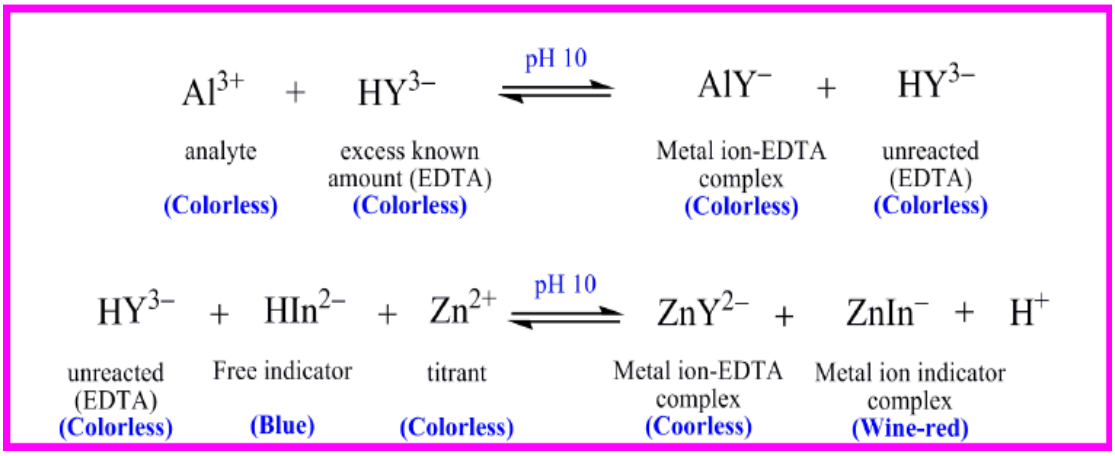
$$M^{+n} + Na_2EDTA \longrightarrow (MEDTA)^{n-4} + 2H^+$$

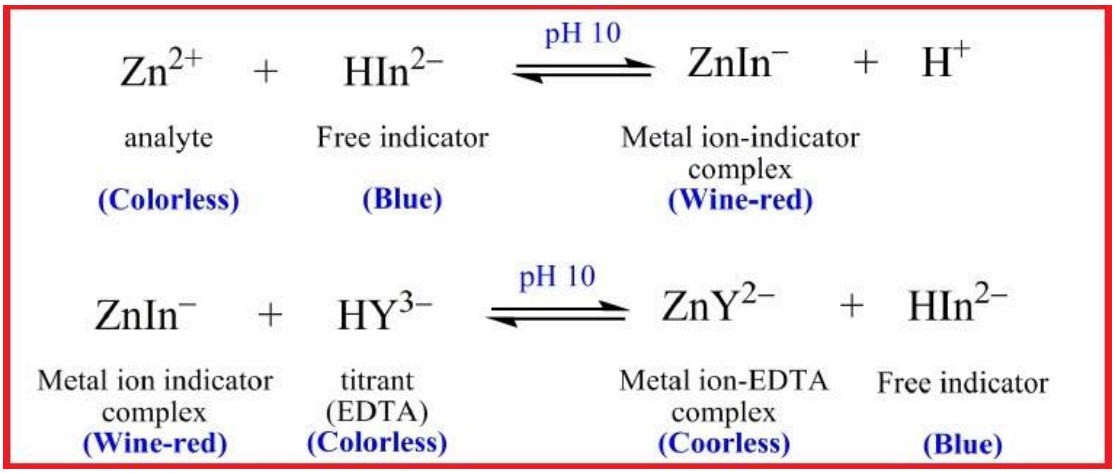
ويمكن أن تستخدم معايرات الرجوع بمحلول EDTA كما في المقايسات الدستورية لـ :
هيدروكسيد الألمنيوم
هيدروجين فوسفات الكالسيوم.

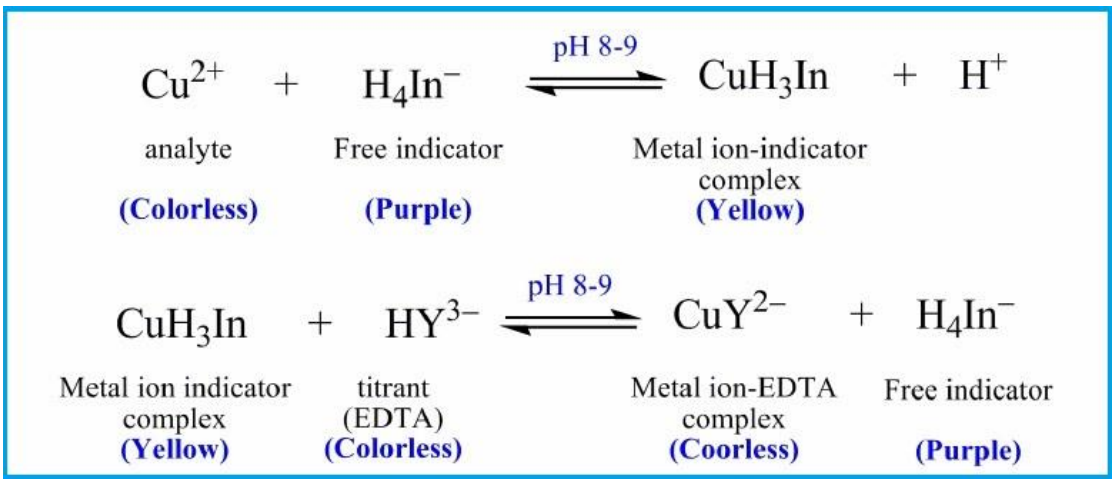
أمثلة دستورية:
مقايسة باسيتراسين زنك
مقايسة كالسيوم غلوكونات
مقايسة مغنيزيوم تري سيليكات
مقايسة مرهم أوكسيد الزنك






Al^{3+} + HY^{3-} pH 10 AlY^{-} + HY^{3-}
analyte (Colorless)
excess known amount (EDTA) (Colorless)
Metal ion-EDTA complex (Colorless)
unreacted (EDTA) (Colorless)
HY^{3-} + HIn^{2-} + Zn^{2+} pH 10 ZnY^{2-} + $ZnIn^{-}$ + H^{+}
unreacted (EDTA) (Colorless)
Free indicator (Blue)
titrant (Colorless)
Metal ion-EDTA complex (Coorless)
Metal ion indicator complex (Wine-red)


Zn^{2+} + HIn^{2-} pH 10 $ZnIn^{-}$ + H^{+}
analyte (Colorless)
Free indicator (Blue)
Metal ion-indicator complex (Wine-red)
$ZnIn^{-}$ + HY^{3-} pH 10 ZnY^{2-} + HIn^{2-}
Metal ion indicator complex (Wine-red)
titrant (EDTA) (Colorless)
Metal ion-EDTA complex (Coorless)
Free indicator (Blue)


Cu^{2+} + H_4In^{-} pH 8-9 CuH_3In + H^{+}
analyte (Colorless)
Free indicator (Purple)
Metal ion-indicator complex (Yellow)
CuH_3In + HY^{3-} pH 8-9 CuY^{2-} + H_4In^{-}
Metal ion indicator complex (Yellow)
titrant (EDTA) (Colorless)
Metal ion-EDTA complex (Coorless)
Free indicator (Purple)

❑ معايرات الأكسدة إرجاع Redox Titrations

- تقوم معايرات الاكسدة إرجاع على انتقال الالكترونات بين المادة المعايرة والمادة المراد معايرتها.

- تحدد نقطة انتهاء التفاعل بمقياس فرق الجهد، مع إمكانية استخدام أصبغة المؤشرات ذات الألوان المتبدلة، والتي تتأكسد بزيادة المادة المعايرة.

- جهد الإرجاع هو مقياس لمدى سعي مركب ما لاكتساب الإلكترونات. حيث تشير القيمة الإيجابية المرتفعة لجهد الإرجاع إلى أن المركب سريع الإرجاع، وبالتالي فهو عامل مؤكسد قوي، يزيل الإلكترونات من مواد ذات جهود إرجاع منخفضة.

- **يبين الجدول التالي جهود الإرجاع المعيارية E0 لبعض أزواج أكسدة إرجاع نسبة إلى الكترود الهيدروجين المعياري ذي الجهد 0.**

			E_o
$Ce^{4+} + e$	→	Ce^{3+}	1.61 V
$MnO_4^- + 5e + 8H^+$	→	$Mn^{2+} + 4H_2O$	1.51 V
$Cl_2 + 2\,e$	→	$2Cl^-$	1.36 V
$Br_2 + 2\,e$	→	$2Br^-$	1.065 V
$Fe^{3+} + e$	→	Fe^{2+}	0.771 V
$I_2 + 2\,e$	→	$2I^-$	0.536 V
$AgCl + e$	→	$Ag + Cl^-$	0.223 V
$2H^+ + 2\,e$	→	H_2	0 V
$Fe^{2+} + 2\,e$	→	Fe	−0.440 V
$Ca^{2+} + 2\,e$	→	Ca	−2.888 V

هناك العديد من مقاييس أكسدة – إرجاع التي لها تطبيقات دستورية في مقايسة المواد الدوائية وأكثرها شيوعاً **مقياس اليود Iodometry**.

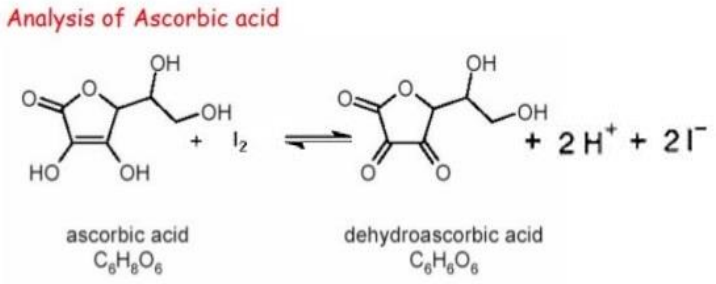
أما المقاييس الأخرى فتطبيقاتها أقل شيوعاً وهي:

- **مقياس السيريوم Cerimetry**
- **مقياس البرمنغنات Permanganometry**
- **مقياس البرومات Bromatometry**
- **مقياس البيريودات Periodatometry**
- **مقياس النتريت Nitritometry**

❖ المعايرات اليودية Iodometric Titrations

1- المعايرات المباشرة Direct Titrations

اليـود الحـر Iodine هـو عامـل مؤكسـد معتـدل، يسـتطيع أكسـدة مـواد ذات جهـود إرجـاع منخفضة، مثل حمض الأسكوربيك :



2- معايرات تحرير اليود Iodine Displacement Titrations

يجـري فـي هـذه المعـايرات تحريـر اليـود Iodine مـن اليوديـد Iodide باسـتخدام عامـل مؤكسد قوي، ثم يتابع بمعايرة اليود المتحرر بثيوسلفات الصوديوم.

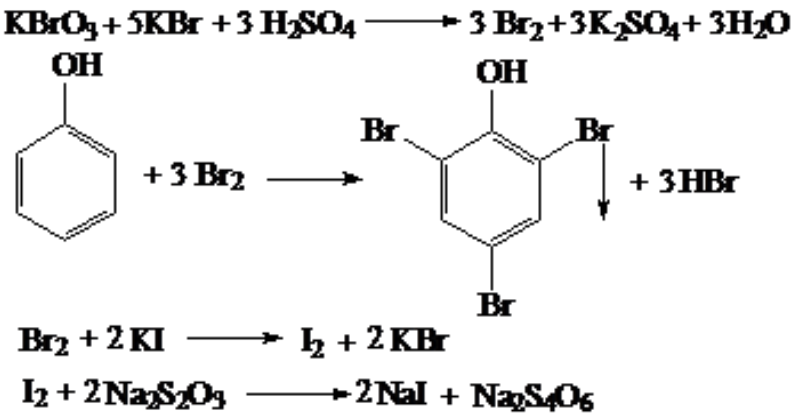
أمثلة دستورية:

- **معايرة الكلور** في محلول الكلورين

$$Cl_2 + 2I^- \rightarrow I_2 + 2Cl^-$$

$$I_2 + 2\,S_2O_3^{2-} \rightarrow 2\,I^- + S_4O_6^{2-}$$

- **معـايرة الفنـولات** مثـل: الفنـول السـائل، وميتيـل هيدروكسـي بنـزوات MHB، وبروبيل هيدروكسي بنزوات PHB .

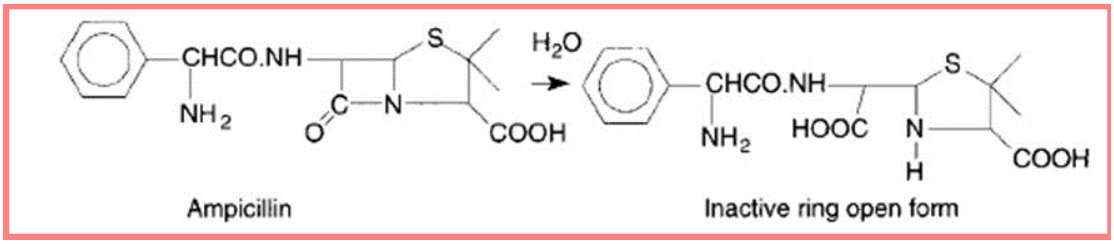


3- المـواد الممتصـة لليـود فـي البنسـيلين Iodine Absorbing Substances in Penicilline

أهـم مشـكلة فـي البنسـلينات هـي ثباتهـا تجـاه عوامـل الحلمهـة، التـي تتنـاول حلقـة اللاكتـام Lactam.

البنسـلينات التـي تكـون فيهـا حلقـة اللاكتـام مفتوحـة هـي مركبـات غيـر فعالـة كمضـاد حيـوي، على اعتبار أن حلقة اللاكتام هي الفعالة في قتل العضويات الدقيقة.

عندما تنفتح حلقة اللاكتام يمكنها أن تتفاعل مع اليود الحر.



❑ معايرات الزوج الأيوني Ion Pair Titrations

يسـتخدم هـذا النـوع مـن المعـايرات فـي لـوائح المستحضـرات التجميليـة والمطهـرات، باعتبارهـا مناسـبة لتقـدير خافضـات التـوتر السـطحي التـي لا يمكـن تحليلهـا عـادة بـالطرائق الطيفية لعدم وجود عصابات اللون. وهي نوعان:

1- معايرات باستخدام صباغات المؤشرات:

مثال معايرة أقراص بروسيكليدين Procyclidine ومرهم سيتريميد Cetrimide.

2- معايرات باستخدام اليوديد باعتباره أنيون أليف الشحم:

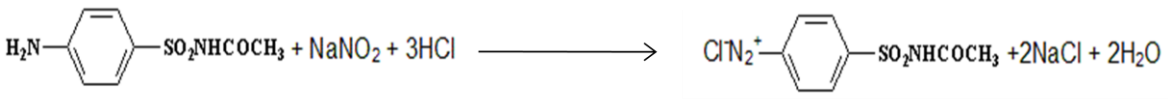
مثال المقايسات الدستورية لمركبات السيتريميد وبنزألكونيوم كلوريد.

❑ معايرات الديأزة Diazotisation Titrations

سـهلة التطبيـق، ومفيـدة جـداً فـي تحليـل السـلفونـاميدات والمخـدرات الموضـعية المشـتقة مـن حمض الأمينوبنزوئيك.

تجـرى باسـتخدام نتريـت الصـوديوم المحمـض الـذي يحـول الأمـين الأولـي العطـري إلـى ملح ديآزونيوم . مثال مركب سلفاسيتاميد Sulfacetamide

Sulfacetamide
$C_8H_{10}N_2O_3S$



كذلك كما في مقايسات بنزوكائين وسلفاتيازول وبروكائين أميد

❑ معايرة كارل فيشر Karl Fisher Titration

المبدأ: تفاعل اليود مع ثاني أكسيد الكبريت بوجود الماء:

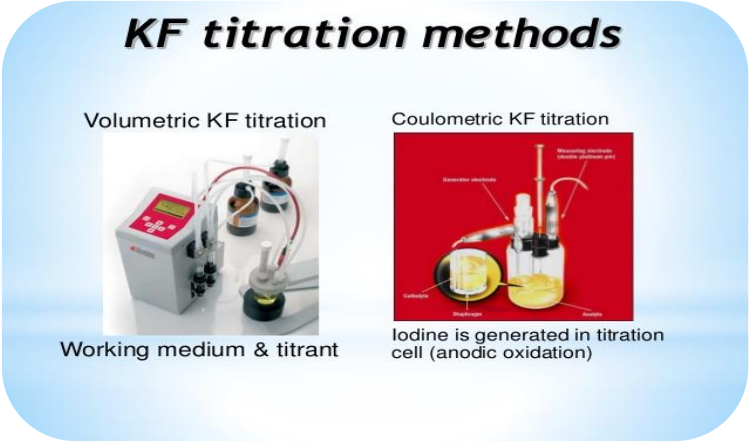
$$I_2 + SO_2 + 2H_2O \longleftrightarrow 2HI + H_2SO_4$$

حتى يسير التفاعل بشكل تام نحو اليمين يجب تلقف البروتونات بإضافة البيريدين، كمحل يستخدم عادة الميتانول باعتباره محل عام، كما أنه يشارك في التفاعل،

$$H_2O+I_2+SO_2+3C_5H_5N+CH_3OH \longrightarrow 2C_5H_5HI+C_5H_5NH.SO_4CH_3$$

تضبط **قوة محلول كارل فيشر** [SO2 مع البيريدين مع الميتانول مع اليود] قبل بدء العمل. وهذا يعني :**عدد ملغرامات H2O التي يعايرها 1مل من محلول كارل فيشر**.

يجري ضبط محلول كارل فيشر باستخدام مادة معيارية مثل **طرطرات ثنائية الصوديوم الحاوية على 2H2O.**



❑ أتمتة طرائق الكيمياء الرطبة
Automation of Wet Chemical Methods

يمكن أتمتة المعايرات ومراقبتها بمعالج مكروي Microprocessor، وتحدد نهاية التفاعل بمقياس فرق الجهد باستخدام الكترود زجاجي مركب.

الطرائق الأدواتية في التحليل الدوائي

Instrumental Methods in the Drug Analysis

- **الطرائق الضوئية والطيفية Photometric and spectral Methods**
- **الطرائق الكهركيميائية Electrochemical Methods**
- **الطرائق الاستشرابية Chromatographic Methods**
- **الرحلان الكهربائي الشعري Capillary Electrophoresis**

❑ الطرائق الضوئية والطيفية
Photometric and spectral Methods

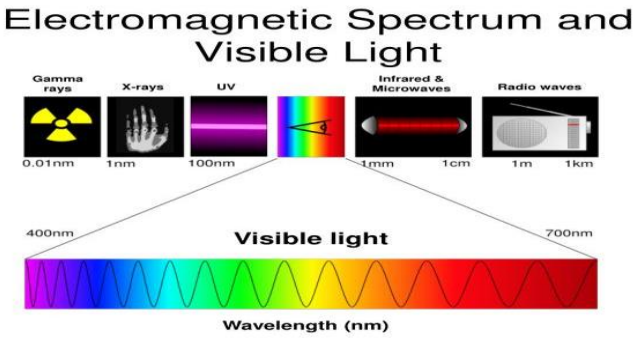
تعد من أهم طرائق التحليل الدوائي وذلك لصغر كمية المادة المراد تحليلها وللدقة العالية لنتائجها وتكراريتها، وتلاحظ كثرة تطبيقاتها في اختبارات الاستعراف والنقاوة، وهي تشكل نحو 40% من مجمل المقايسات في دساتير الادوية.

يقسم الطيف الكهرطيسي لعدة مجالات:

تستطيع الجزيئات والذرات أن تمتص أو تصدر أشعة بعض هذه المجالات.

طول موجة الأشعة الممتصة أو الصادرة يعطي فكرة عن بنية الذرة أو الجزيئة.

- أشعة غاما : قصيرة الموجة أقل من 10نانومتر: انتقالات إلكترونية في المدارات والنوى
- فوق البنفجسي UV: من 10نانومتر حتى تقريباً 400 نانومتر
- المرئي VIS: من 400 نانومتر حتى تقريباً 800 نانومتر
- تحت الأحمر IR :من ~ 1ميكرومتر حتى 1000ميكرومتر
  - قريب 0.8-2.5 ميكرومتر
  - وسط 2.5-50 ميكرومتر
  - بعيد 50-1000 ميكرومتر
- الميكرو والراديو: أكبر من 0.1سم تحصل اهتزازات ودوران للجزيئة



إصدار الضوء Light Emission

مطيافية ضوء الإصدار الذري

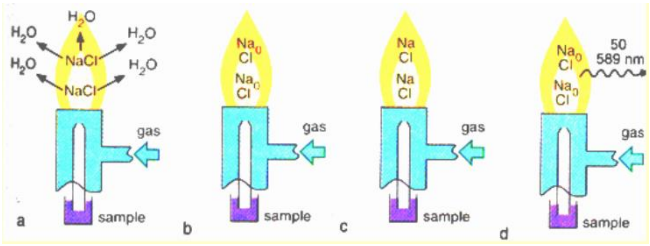
Atomic Emission Spectrophotometry"AES"

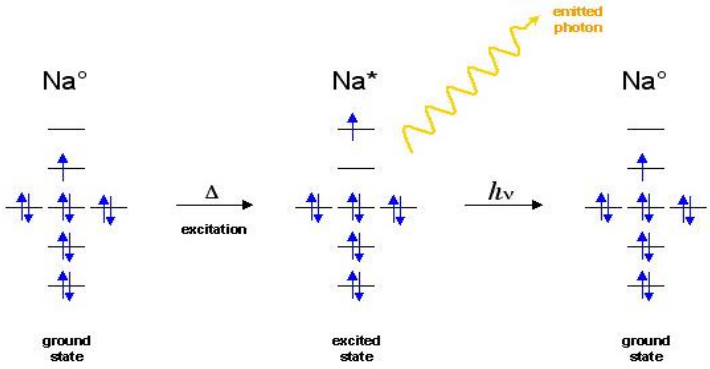
عند إدخال الطاقة على الحالة الساكنة للذرة فإن الإلكترونات السطحية تنتقل إلى مدارات ذات سوية طاقة أعلى، مع العلم أن طاقة التحريض تختلف من ذرة لأخرى.

ففي المعادن القلوية والقلوية الترابية يكفيها طاقة ضئيلة مثل لهب بنزن. ثم لا تلبث الإلكترونات أن تعود لمدارتها الأمر الذي يؤدي لإصدار طاقة حرة على شكل ضوء وحيد اللون ذي طول موجة محدد خاص ومميز للعنصر في المجال المرئي أو فوق البنفسجي.

يمكن ان تتجمع عدة أشعة معطية طيفاً يعرف بطيف الإصدار الذري Atomic Emission Spectrum.

مثال: طيف الإصدار لكلوريد الصوديوم.





مقياس الضوء اللهبي Flame Photometer

يعتمد على تحريض ذرات المعادن باللهب مما يؤدي إلى إصدار طيف ضوئي في مجال Vis/UV وهذا يمكن من التحليل الكيفي والكمي للمعادن، وبشكل خاص القلوية والقلوية الترابية، من خلال قياس شدة الضوء الصادر من المعدن المفحوص.

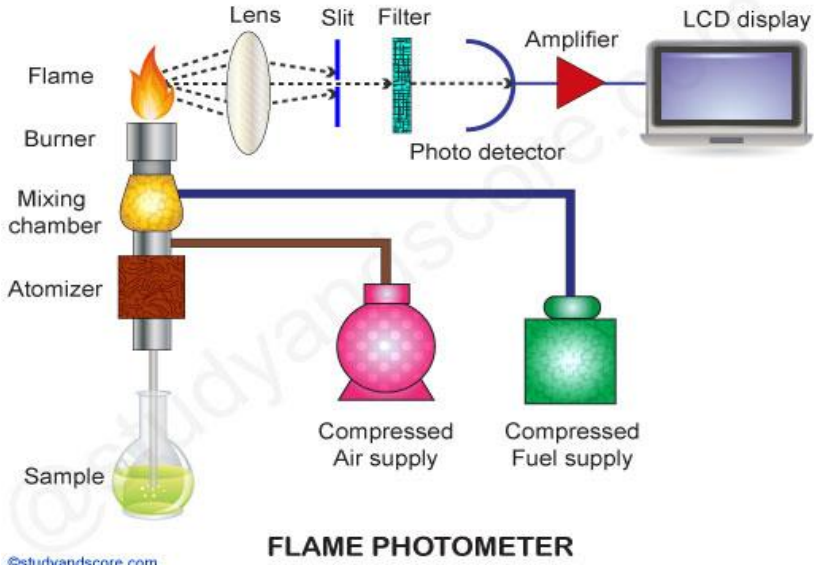
يستخدم الجهاز لمقايسة الصوديوم والبوتاسيوم في أغلب دساتير الأدوية، وكذلك اختبار الكالسيوم والبوتاسيوم في الأشكال الصيدلانية المختلفة واللقاحات والبلاسما.

التعيين الكيفي:

يمكن معرفة المركبات المختلفة من لون اللهب ومن طول موجة الإشعاع الصادر.

الصوديوم يصدر إشعاعاً طول موجته بين (589-596) نم بلون أصفر.
البوتاسيوم يصدر إشعاعاً طول موجته بين (404-405) نم بلون بنفسجي.

التعيين الكمي:
من خلال طريقة المنحني المعياري Standard Curve .



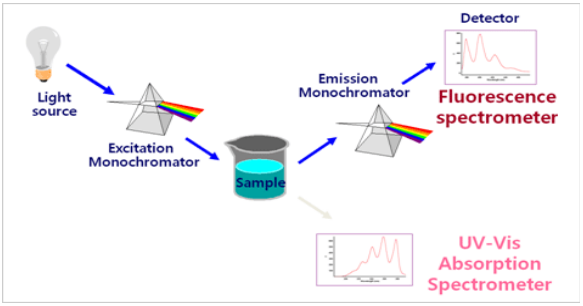
مطيافية إصدار الجزيئات
Molecular Emission Spectroscopy

- يمكن للإلكترونات الخارجية في الجزيئات كالأزواج الإلكترونية الحرة أو الأزواج الإلكترونية الرابطة، أن ترتفع من مستوى طاقة إلى أعلى باستخدام طاقة مولدة من امتصاص أشعة محددة.
- **بعض الجزيئات تعيد جزءاً من الطاقة على شكل حرارة، وما تبقى منها تصدره على شكل إشعاع.**
- يدعى إصدار الضوء بعد امتصاصه **بالتألق الضوئي Photoluminescence**
- التفريق بين **Fluorescence** و **Phosphorescence** المتعلقين بزمن الظاهرة المستهلك بين التحريض والإصدار:

  الفلورة: من (10^{-8}إلى10^{-4}) ثانية.

  الفسفرة: 10^{-1} ثانية.
- تتفلور كثير من جزيئات المواد الدوائية التي تملك روابط مضاعفة أو مجموعات معطية للالكترونات. مثال: سلفات الكينين والريبوفلافين وطرطرات الإرغوتامين.
- تعد الفلورة طريقة نوعية لاستعراف المواد الدوائية.

- أمـا القيـاس الكمـي فيجـري **بمقيـاس الفلـورة Fluorimeter**، إمـا بطريقـة المقارنـة أو بطريقة المنحني المعياري.



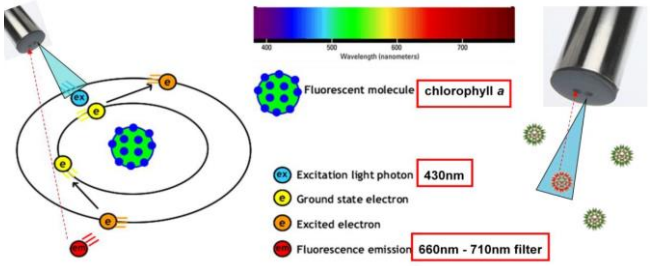


Illustration of how the in vivo chlorophyll a fluorescence sensor works on Hydrolab sondes

امتصاص الضوء Light Absorption

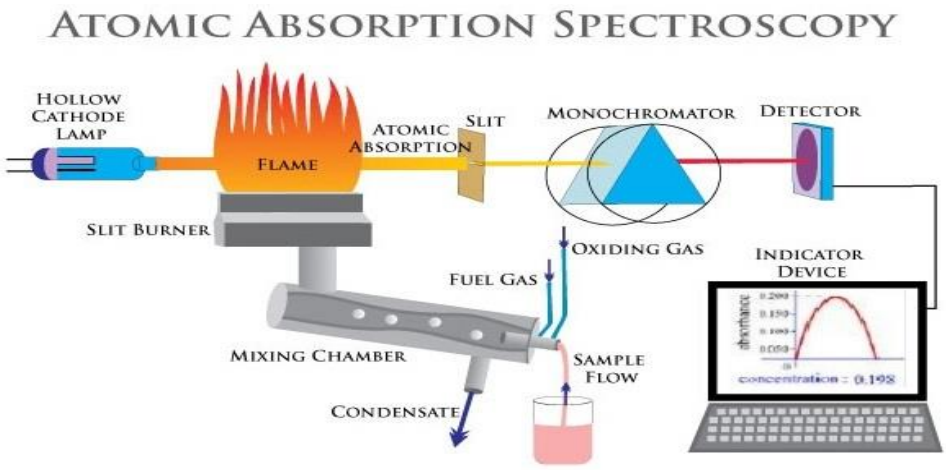
عنـدما يتعـرض محلـول مـادة لإشـعاع ضـوئي تتهـيج الكتروناتهـا قـافزة إلـى مـدارات أعلـى وهـذا يسـتهلك جـزءاً مـن الطاقـة المطبقـة ممـا يـؤدي إلـى تنـاقص الإشـعاع، ممـا يمكـن مـن اختبـار المـواد كيفيـاً تبعـاً لطـول الموجـة الموافـق للامتصـاص الأعظمـي، وكميـاً تبعـاً لشـدة الامتصاص.

مطيافية امتصاص الضوء الذري

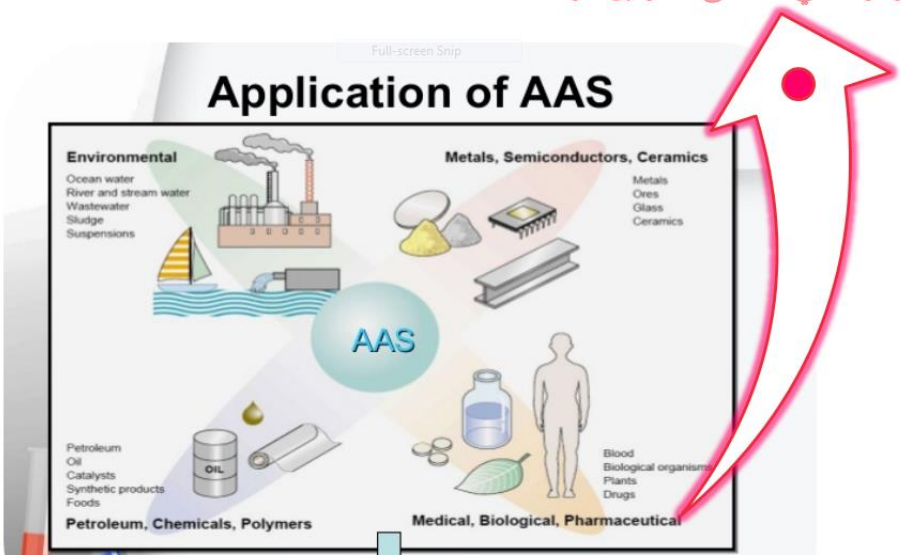
Atomic Absorption Spectrophotometry"AAS"

يمكـن للـذرات أن تمـتص إشـعاعات ذات أطـوال موجـة نفسـها التـي تصـدرها فيمـا لـو حرضت هذه الذرات حرارياً.

مقياس امتصاص الضوء الذري Atomic Absorption Spectrophotometer



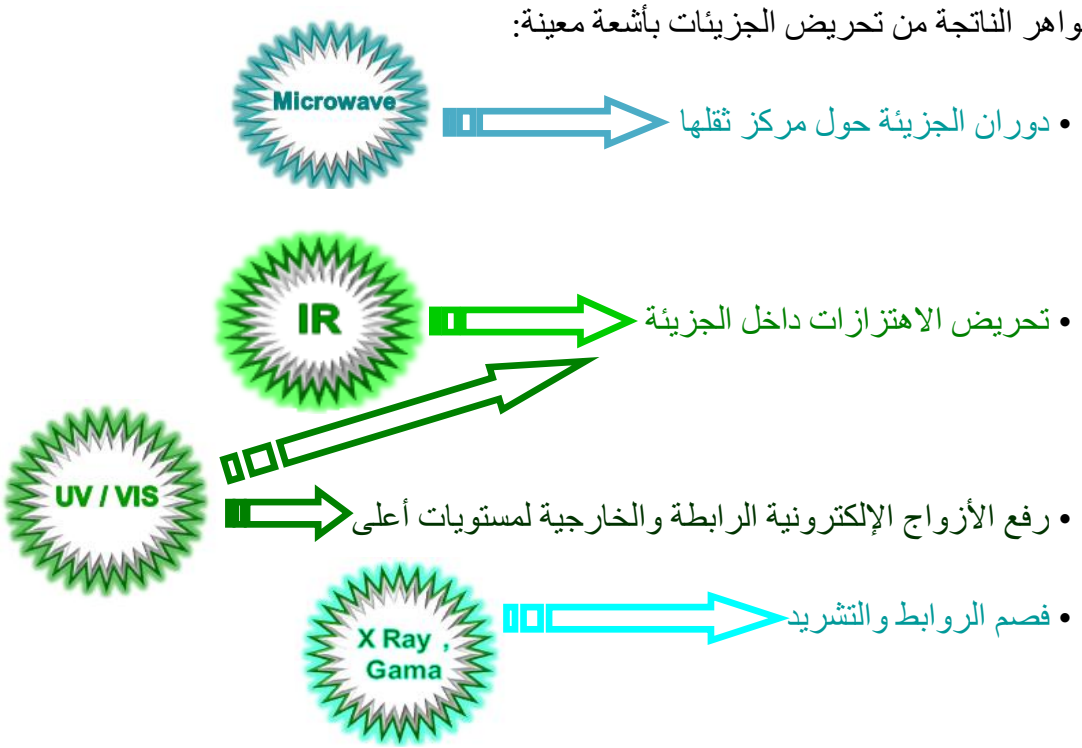
أهم التطبيقات التحليلية لمقياس الامتصاص الذري هي الاختبارات الحدية للعديد من المعادن مثل المغنيزيوم و السترونسيوم، كذلك مقايسة المغنيزيوم والكالسيوم في سوائل الديال الدموي والزنك في مستعلق أنسولين الزنك.



مطيافية امتصاص الضوء من الجزيئات

Molecular Absorption Spectrophotometry

الظواهر الناتجة من تحريض الجزيئات بأشعة معينة:



كل ظاهرة مما سبق تحتاج إلى طاقة مختلفة عن غيرها

قوانين امتصاص الضوء :

Transmittance (T) النفاذية

$$T = \frac{I}{I_0} \times 100\ \%$$

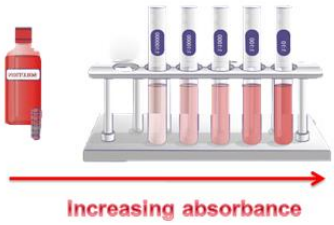
I : شدة الشعاع المار

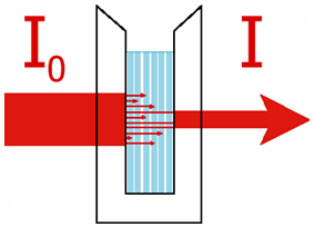
I_0 : شدة الشعاع الصادر

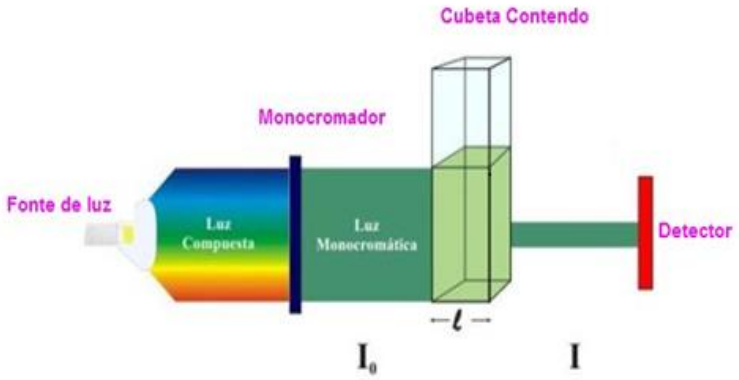
Absorbance (A) الكثافة الامتصاصية

$$A = \log \frac{100}{T}$$

Lambert – Beer Law قانون لامبير- بيير







Molar attenuation coefficient

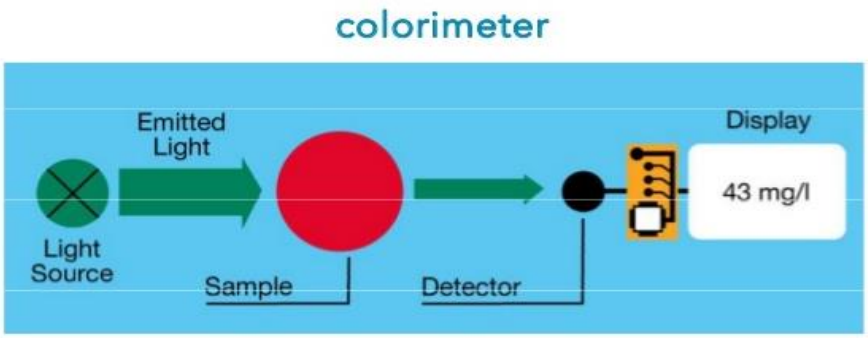
Absorbance → $A = \varepsilon cl$ ← Path length

Concentration

مقاييس امتصاص الضوء:

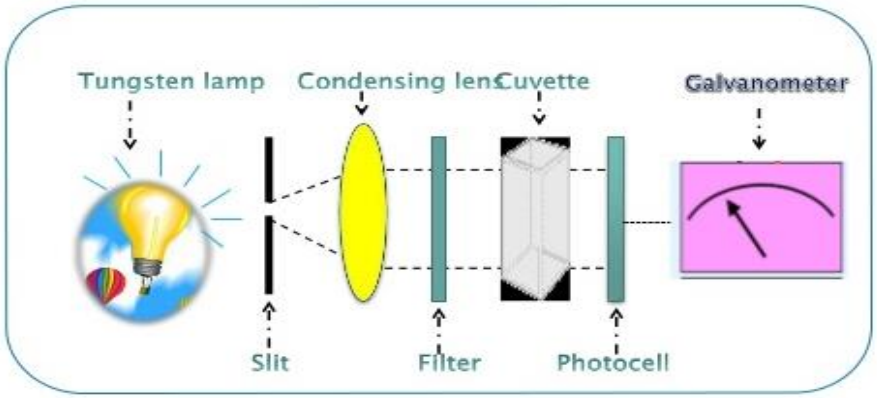
1- مقياس اللون Colorimeter

يمكن باستخدام هذا المقياس تحديد امتصاص الضوء من قبل المحاليل الملونة.



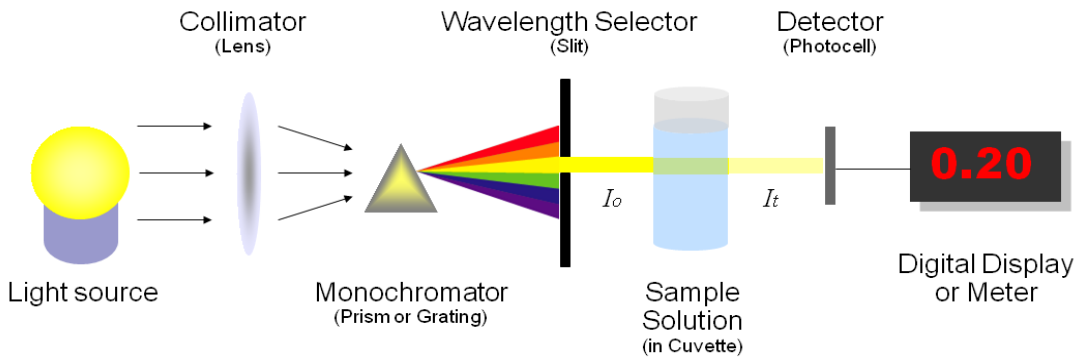
2- مقياس الضوء Photometer

يستخدم في مقياس اللون Colorimeter الضوء الأبيض، أما في مقياس الضوء فيستخدم مرشحة لونية لتوليد ضوء وحيد اللون.



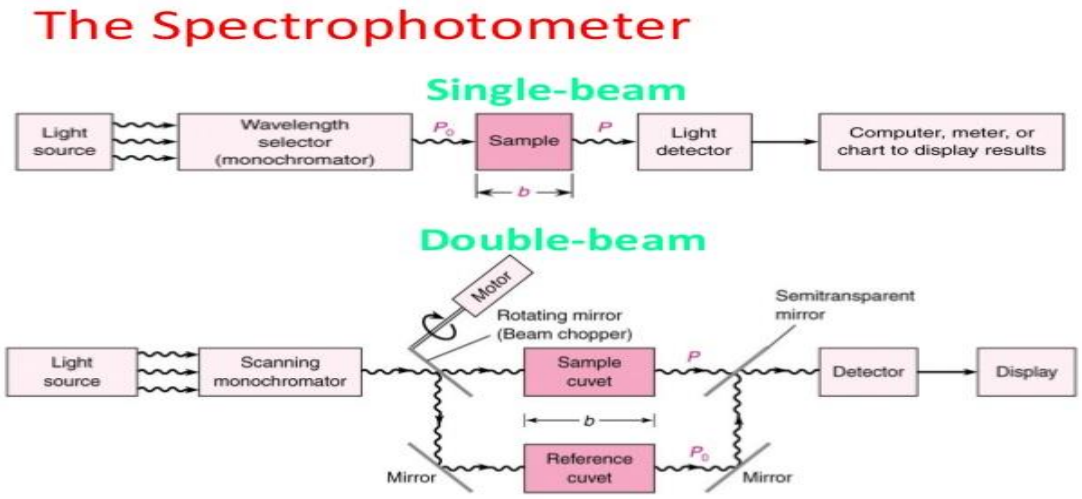
3- مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer

يختلف مقياس الطيف الضوئي عن مقياس الضوء باستخدام مستفرد أو مستوحد اللون Monochromator بدلاً عن المراشح اللونية.

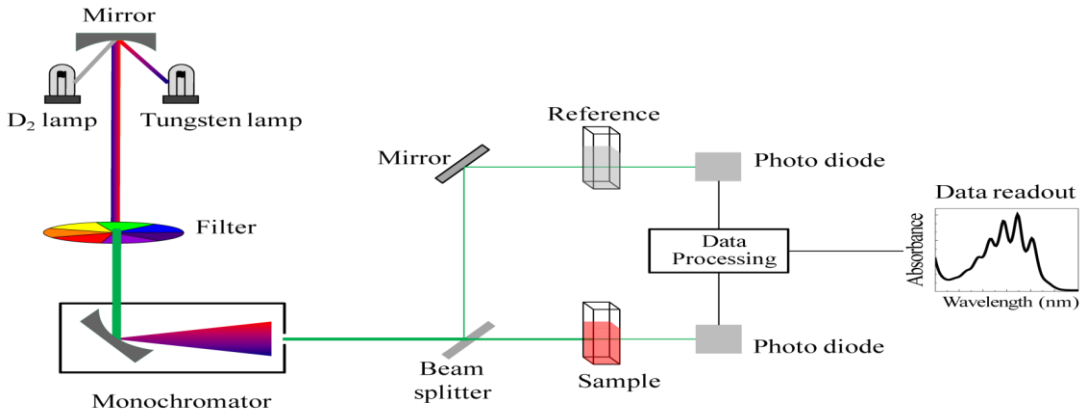


مقياس طيف ضوئي وحيد الشعاع Single Beam

مقياس طيف ضوئي ثنائي الشعاع Duble Beam



المنبع الضوئي يتألف من مصباح هالوجين أو تنغستين لتوليد المجال المرئي ومجال محدود من فوق البنفسجي ومصباح هيدروجين لتوليد المجال فوق البنفسجي كاملاً.



الاستخدامات:

يستخدم بشكل واسع في التحليل الكمي واختبارات النقاوة واستعراف المركبات الدوائية.

❖ التحليل الكمي

تعطي دساتير الأدوية طرائق مختلفة للمقايسة بمقياس الطيف الضوئي:

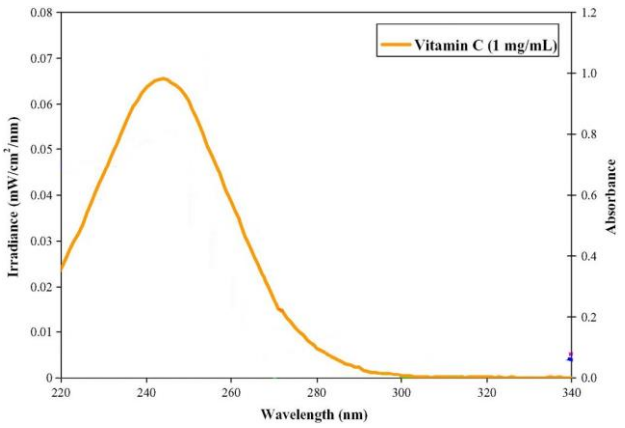
- من خلال معطيات الكثافة الامتصاصية النوعية $A^{1\%}_{1cm}$
- من خلال مقارنة الكثافة الامتصاصية لمادة كيميائية معيارية المقاسة بالطريقة نفسها.

- بمساعدة سلسلة معيارية مختلفة التراكيز من مادة مقارنة وتقاس الكثافات الامتصاصية الموافقة على طول الموجة المحدد.
- من خلال معطيات مجال حدي الكثافة الامتصاصية المسموح به دستورياً.

❖ استعراف المركبات الدوائية

تقاس أطوال موجات الامتصاص الأعظمي أي ذروة الامتصاص الأعظمي λ_{max} أو الكثافة الامتصاصية النوعية $A^{1\%}_{1cm}$ أو كلتاهما معاً، وتقارن مع قيمة مواد معيارية. مثال: استعراف حمض الأسكوربيك

$$A^{1\%}_{1cm} = 560$$



❖ اختبارات النقاوة

عند وجود الشوائب، تتغير الكثافة الامتصاصية، كما تتغير ذروة الامتصاص الأعظمي، وكذلك نسبة الكثافات الامتصاصية لأطوال موجات مختلفة.
تستخدم هذه الظواهر الثلاث كاختبارات نقاوة.
أمثلة:

- يفحص الأدرينالون في الأدرينالين على طول موجة 310nm حيث يجب ألا يتجاوز الامتصاص قيمة محددة.
- عند مقايسة الفيتامين A، يلاحظ ظهور ذرى امتصاص جديدة إضافة إلى الذروة 326nm نتيجة وجود الشوائب ويجب ألا تتجاوز الكثافات الامتصاصية لهذه الذرى قيماً محددة.
- تختبر دساتير الأدوية وجود ناتج تخرب في الفركتوز هو 5-هيدروكسي ميتيل فورفورال الذي له ذروة امتصاص أعظمي عند 284nm.
- في محلول الايتينيل استراديول يجب أن تظهر ذروة امتصاص أعظمي عند 281nm والكثافة الامتصاصية يجب أن تتراوح بين 0.69-0.73 على طول الموجة هذه.
- عند اختبار نقاوة الريبوفلافين تظهر 4 ذرى امتصاص (444,375,267,223) نم، نسبة الكثافتين الامتصاصيتين عند (267,375)نم يجب أن تتراوح بين (0.33,0.31) ونسبة الكثافتين الامتصاصيتين عند (267,444)نم يجب أن تتراوح بين (0.39,0.36).

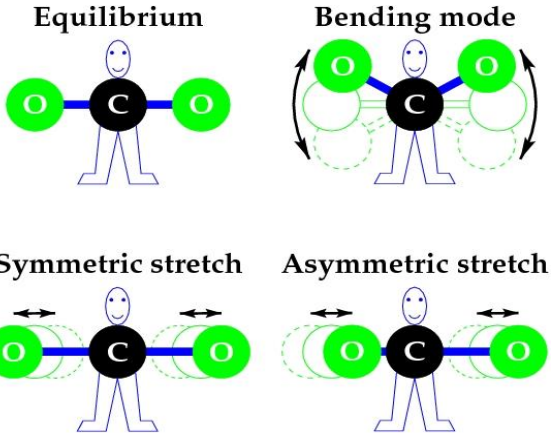
4- مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectrometer

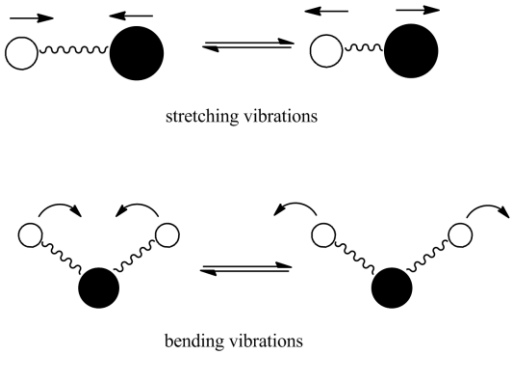
- مجال تحت الأحمر من 800nm إلى 1mm.
- القسم الأهم في التحليل الدوائي يتراوح بين (2.5,15) µm. المسمى بمنطقة تحت الأحمر الوسطى Middle IR.
- المجال بين 0.8 µm - 2.5 µm بمنطقة تحت الأحمر القريبة Near IR.
- لا تعطى هذه الأشعة بواحدة طول الموجة إنما بمقلوبها وهو **العدد الموجي Wave Number**
- طيف الأشعة تحت الحمراء بأطوال موجات 2.5 µm توافق 4000 سم-1 و25 µm توافق 400 سم-1.
- ضمن هذا المجال تقع ترددات اهتزاز أهم Functional Groups وهو المجال القياسي في معظم دساتير الأدوية.
- تظهر الحزم الامتصاصية في المجال تحت الأحمر نتيجة للتغيرات الحاصلة على الحركات الدورانية والاهتزازية لذرات الجزيء.
- لكل جزيء طيف تحت أحمر مميز له من حيث الوضع وشدة العصابات الامتصاصية التي تميزه أيضا عن أي جزيء آخر مختلف، الأمر الذي يمكن من شرح بنيته ويعطي فكرة عن هويته ونقاوته.
- يعرف الامتصاص في مجال (6-15) µm بمنطقة Finger Print.
- لا يوجد على الإطلاق أطياف متطابقة لمركبات عضوية مختلفة إلا في حال Optical Isomers.
- يتعلق تردد اهتزاز جزيء ما بكتلته وقوة الروابط بين ذراته، حيث يتطلب حصول الامتصاص تغيير في عزم ثنائي القطب للجزيء.
- **هناك نوعان من الاهتزازات:**

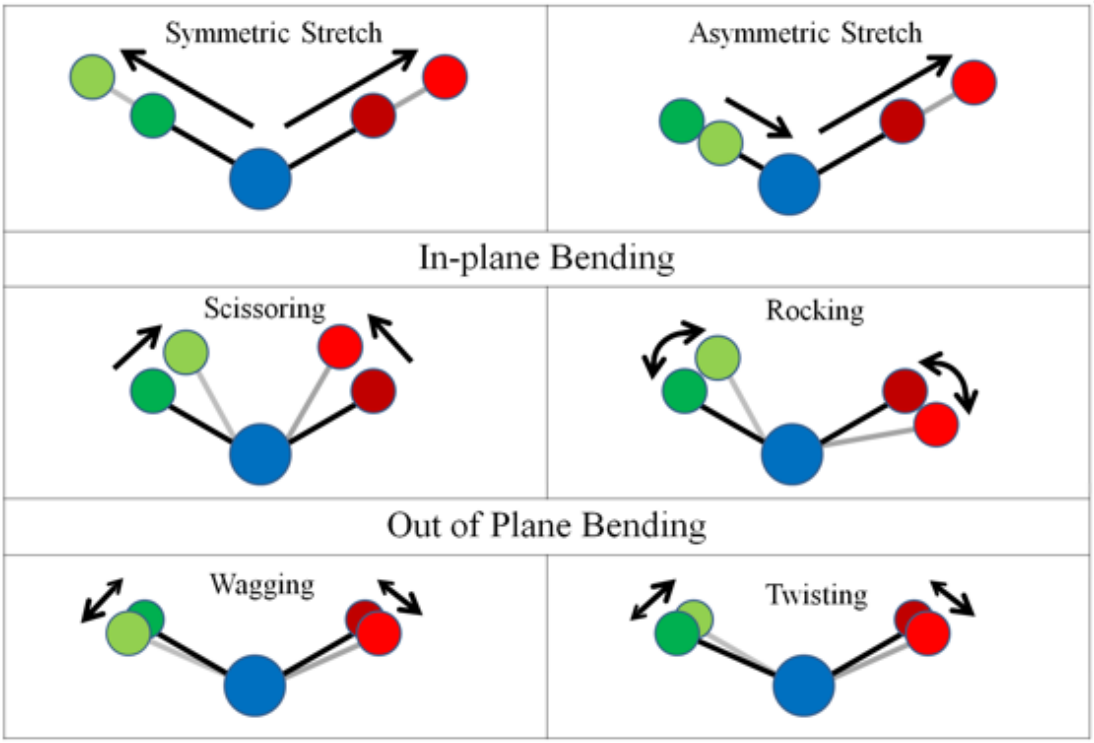
اهتزاز امتطاط Strech يحصل باتجاه محور الرابطة، حيث تعود الرابطة لوضعها بعد انتهاء التحريض كما هو الحال في جزيء HCl.

اهتزاز انحناء Bend يحصل بالاتجاه العمودي على محور الرابطة مما يسبب تغيرا في زوايا الروابط، كما هو الحال في جزيء الماء.

اهتزازات الامتطاط تتطلب طاقة أكبر من اهتزازات الانحناء، فالطيف الذي تتراوح أطوال موجاته بين 1500- 4000 سم$^{-1}$ يحرض غالبا اهتزازات الامتطاط، بينما تتحرض اهتزازات الانحناء في مجال تحت 1500 سم$^{-1}$ غالباً.



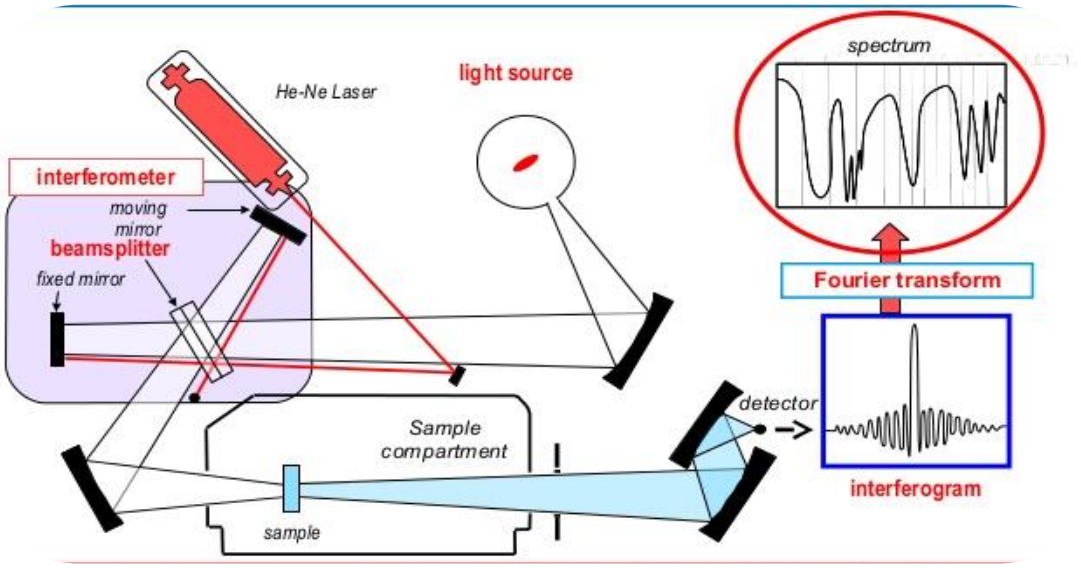




5- مقياس طيف الأحمر ذو تحويل فورييه

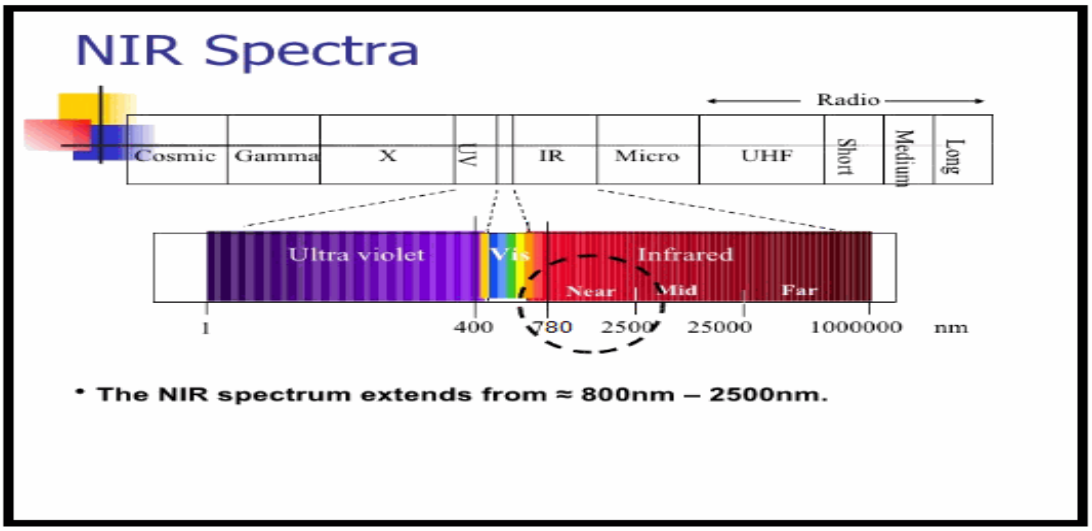
Fourier Transform Infrared Spectrometer "FTIR"

يستخدم FTIR مواشير تداخل بدلاً من مستوحد لون، ويظهر امتصاص العينة بشكل طيف يجري تحويله بواسطة برنامج حاسوبي إلى تواتر بعملية رياضية تعرف باسم عملية تحويل فورييه معطياً الطيف تحت الأحمر بشكل متميز.



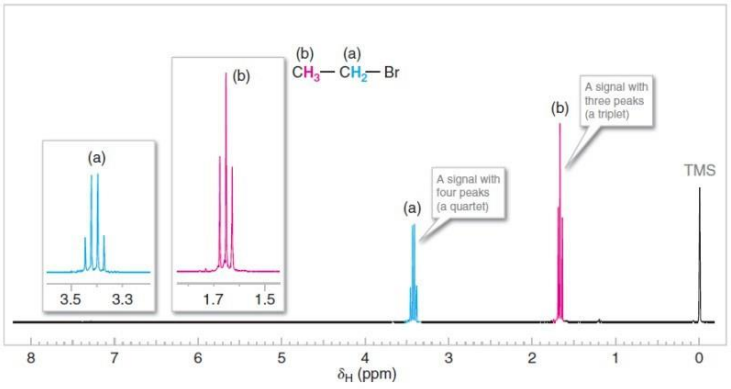
6- مطيافية تحت الأحمر القريبة
Near Infrared Spectrometer "NIR"

- تستخدم منطقة تحت الأحمر الوسطى في الاختبارات الكيفية.
- يصعب استخدامها في القياسات الكمية بسبب صعوبة إيجاد مذيبات لا تمتص في هذه المنطقة، وكذلك بسبب ضرورة تمديد العينات لإجراء القياس الكمي والحصول على تناسب طردي بين التركيز والامتصاص.
- تقسم منطقة تحت الأحمر القريبة إلى منطقة قصيرة الموجة بين (1100-800)nm ومنطقة طويلة الموجة بين (1100-2500)nm.
- منطقة IR القريبة امتصاصها أضعف من IR الوسطى بنحو 10 إلى 100 مرة، ولذلك يمكن أن يجري قياس العينات مباشرة دون تمديد في مجال IR القريب.
- أطياف IR القريبة لا نوعية وذات امتصاص ضعيف.
- تطورت أجهزتها وبرامجها الحاسوبية مما ساعد على استخدامها بشكل شائع جدا في التعرف على المواد الدوائية بشكلها النقي أو من خلال وجودها ضمن مجموعة حوامل حتى في تمييز الأشكال البلورية المختلفة.
- يستخدم NIR بشكل شائع لاستعراف المواد الأولية، كما يستخدم أيضا في المراقبة أثناء التصنيع IPC لاختبار تجانس المزائج المختلفة.
- تستخدم في مثل هذه الحالات نماذج معيارية محتوية على العينة بتراكيز محددة كعينات قياسية تستطيع برمجيات الحاسوب المربوط بجهاز أن يحدد شكل طيف العينة المقاسة.



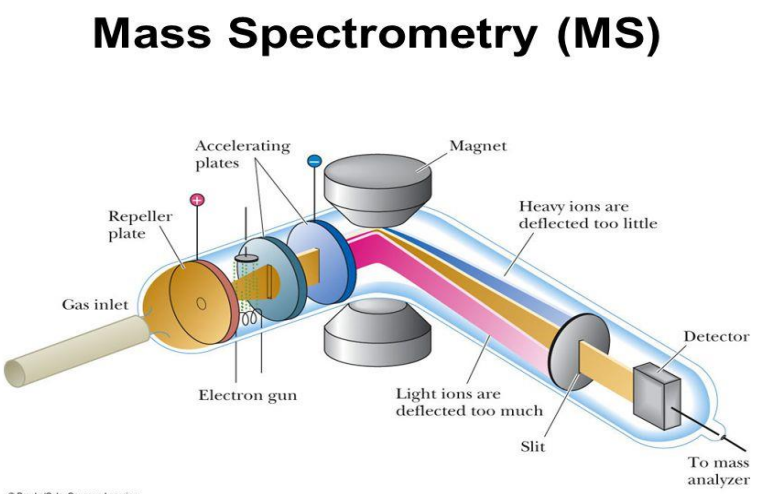
7- مقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي
Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy "NMR"

- وهو نوع خاص من مقاييس الامتصاص يقوم على التأثيرات المتبادلة بين الشعاع الكهرطيسي ونوى بعض الذرات الخاضعة لحقل مغناطيسي فتظهر حالة من الطنين ناتجة من امتصاص الشعاع واكتساب الطاقة.
- أهم النوى التي تملك ظاهرة الطنين فهي النظائر الآتية: $H^1, C^{13}, F^{19}, P^{31}$
- تحدد بهذه الطريقة البنية الدقيقة للمركبات الدوائية.



8- مقياس طيف الكتلة"MS" Mass Spectrometer

- ويستخدم لتحديد الكتل والبنية الجزيئية للمركبات بقدرة عالية جداً، ولا يحتاج إلا لكميات زهيدة جداً من المادة.
- لهذه المقاييس تطبيقات عديدة مهمة على صعيد البحث العلمي الدوائي في شرح البنى الكيميائية للمواد بدقة عالية، وبيان الشوائب الموجودة فيها، وكذلك في اختبارات الثبات والتوافر الحيوي.
- قليلة التطبيق في اختبارات الاستعراف أو المقايسة الواردة في دساتير الأدوية.



طرائق التحليل الكهركيميائية

Electrochemical Analysis Methods

- تعتمد هذه الطرائق العمليات التي تحدث على الإلكترودات Electrodes أو في المجال الواقع بينهما المغطسة ضمن محلول المادة المراد تحليلها، التي يجب أن تتمتع بصفات كهركيميائية خاصة (مواد قابلة للتأين جزئياً أو كلياً كالحموض والأسس والأملاح التي تستطيع محاليلها أو صهاراتها نقل التيار الكهربائي).
- تتميز بدقتها العالية والتحاليل التي تجرى من خلالها انتقائية.
- احتوت الدساتير الدوائية القديمة عدداً محدودا جدا منها:

- Potentiometery لقياس الباهاء pH باستخدام إلكترود الزجاج ولمعرفة نقطة انتهاء التفاعل.

- وطريقة Dead-Stop

- وطريقة Amperometery

- يجري القياس إما للكمون بشدة تيار ثابتة، أو قياس لشدة التيار بفرق كمون ثابت أو متغير.
- يمكن في بعض الحالات قياس كمية الكهرباء وذلك إما على شكل كاشف Reagent أو لغرض كشف نهاية تفاعل كيميائي كمؤشر.

استخدام طرائق التحليل الكهركيميائية ككاشف Reagent

❑ قياس فرق الجهد Potentiometery:

يحدد نشاط أيون ما من خلال قياس Potential Difference بين إلكترود Indicator ويدعى إلكترود القياس Measuring وإلكترود شاهد Reference يسمى إلكترود معياري.

❑ التحليل الوزني الكهربائي Electrogravimetry:

يمكن ترسيب الأيونات على شكل معادن أو اكاسيد معدنية من خلال تطبيق تيار مستمر شدته ضعيفة على الإلكترود، ويجري القياس حينها وزنيا وليس باستخدام أي متغير كهربائي.

❑ **قياس الكولون Coulometry:**

يجري توليد الكاشف من خلال تطبيق تيار مستمر الذي يتفاعل كمياً مع مادة التحليل. تقاس كمية الكهرباء التي تتناسب طرداً مع كمية الكاشف المتشكل.

❑ **قياس البولاروغراف Polarography:**

يجري تطبيق تيار مستمر Direct Current على إلكترود مستقطب (إلكترود زئبقي قطّار أو نقطي) ثم يتم رفع شدة هذا التيار باستمرار. يحدد تركيز المادة من خلال ما يعرف بـ Current-Voltage Curves أو منحنيات شدة التيار – فرق الجهد.

استخدام طرائق التحليل الكهركيميائية كمؤشر Indicator

❑ **قياس فرق الجهد:** تظهر نقطة التعادل من خلال التغير الشديد لفرق الجهد الكهربائي بين إلكترود مؤشر وإلكترود شاهد.

❑ **قياس الموصولية Conductivity:** تحدد نقطة التعادل من خلال تغير الموصولية لمحلول ما مقابل تيار متناوب Alternating Current.

❑ **قياس الأمبير Amperometry:** تحدد نقطة التعادل من خلال تغير شدة التيار بين إلكترودين أحدهما مستقطب Polarized Electrode وذلك بتطبيق جهد أو كمون ثابت.

❑ **طريقة Dead-Stop (Biamperometry):** وهو عبارة عن مقياس أمبير إنما باستخدام إلكترودين مستقطبين Polarized Electrodes تجري معرفة نقطة انتهاء التفاعل من خلال الارتفاع أو الانخفاض المفاجئين لشدة التيار.

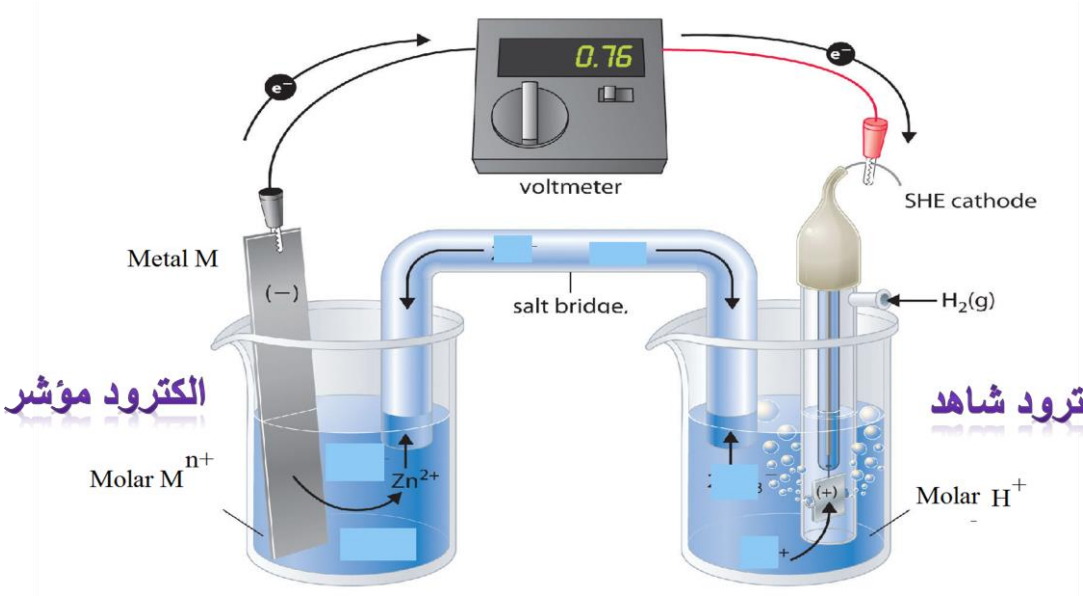
❑ **قياس الڤولط والأمبير:** واسمه مشتق من Volt و Amper ويسمى اختصارا Voltammetry لذلك فإن اسمه الحقيقي Voltamperometry يستخدم فيه إلكترودان أحدهما على الأقل مستقطب ثم يولد تيار مستمر في محلول التفاعل.

أهم المقاييس الكهربائية الدستورية

1- مقياس فرق الكمون Potentiometer

يقاس خلاله فرق الكمون الكهربائي بين إلكترود مؤشر يمر به تيار ذو شدة ثابتة أو حتى معدومة وإلكترود شاهد يغطسان في محلول الفحص.

يستخدم هذا المقياس في التحليل الدوائي لقياس الباهاء pH ولمعرفة نقطة انتهاء معايرات: حمض/ أساس، أكسدة/ إرجاع، الترسيب، تشكل المعقدات.



Indicator or Measuring Electrode

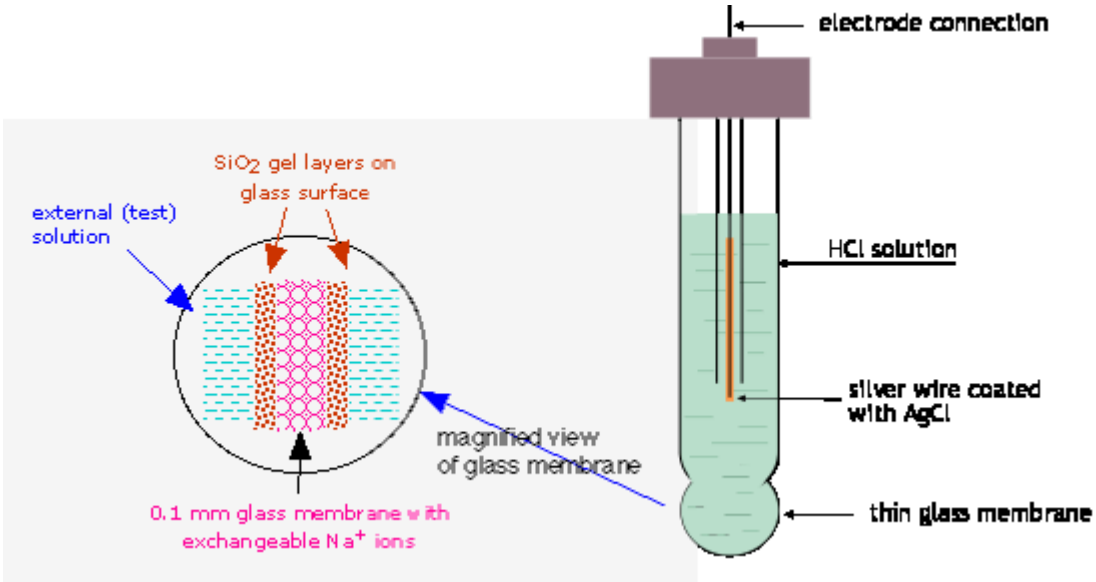
الإلكترودات المؤشرة

أ. إلكترود البلاتين: يستخدم في معايرات الأكسدة والإرجاع.

ب. إلكترود الفضة: يستخدم في معايرات الترسيب بمقياس الفضة.

ج.إلكترود الزجاج:

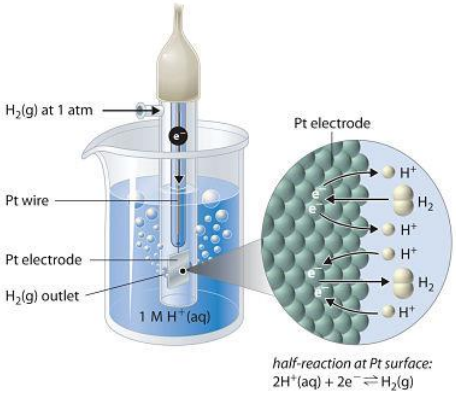
يستخدم لقياس pH ولمعرفة نقطة انتهاء معايرات حمض/ أساس في الوسط المائي والوسط اللامائي.



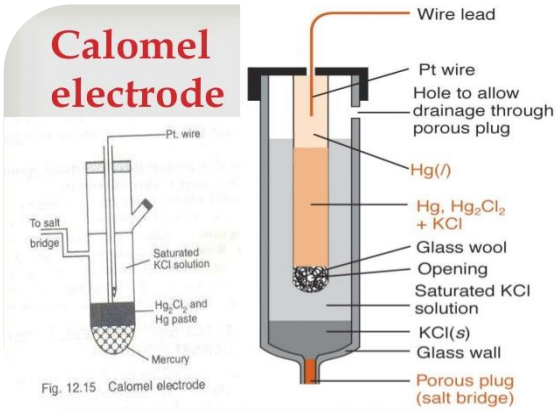
الإلكترودات الشاهدة (المعيارية)
Reference Electrodes

لهذه الإلكترودات كمون معروف ثابت أثناء القياس مثل:

Hydrogen Electrode



Calomel Electrode



التطبيقات التحليلية الدوائية:

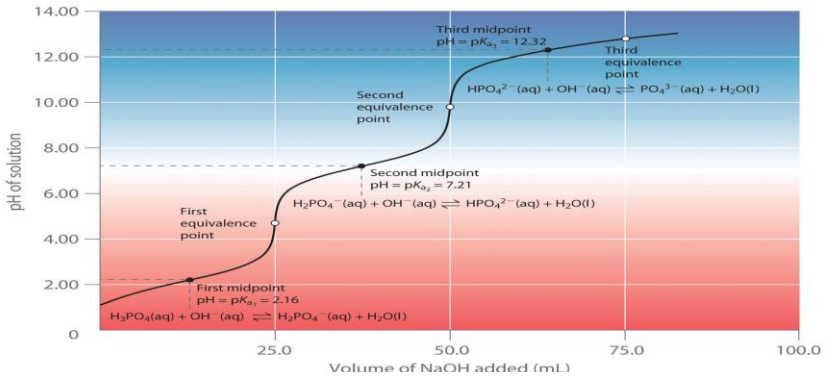
لا يقاس في التطبيقات التالية كمون الالكترودات بل يقاس تغير الكمون المفاجئ بينها وذلك لمعرفة نقطة انتهاء المعايرة. تفيد الطريقة الكمونية عند استخدامها كمؤشر في حال المحاليل العكرة والملونة والمؤكسدة القوية، أو التي يكون تركيزها ضعيفاً جداً، أو التي لا يجدي معها استخدام المؤشرات العادية.

- **معايرات الأكسدة والإرجاع:**

الإلكترود المؤشر هو إلكترود من البلاتين والإلكترود الشاهد هو إلكترود الكالوميل.

- **معايرات حمض ـ أساس:**

الإلكترود المؤشر هو الإلكترود الزجاجي. مثال معايرة الحموض متعددة الحموضة كحمض الفوسفور

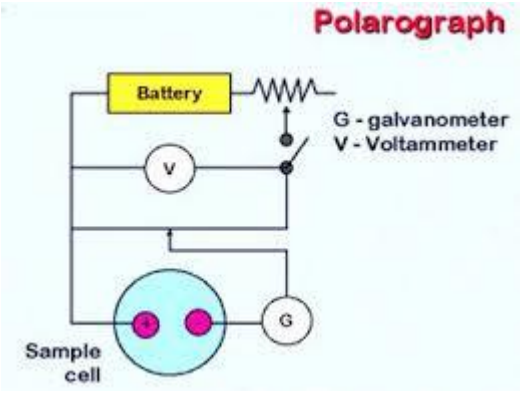


- **معايرات الترسيب:**

الإلكترود المؤشر هو إلكترود الفضة والإلكترود الشاهد هو إلكترود الكالوميل.

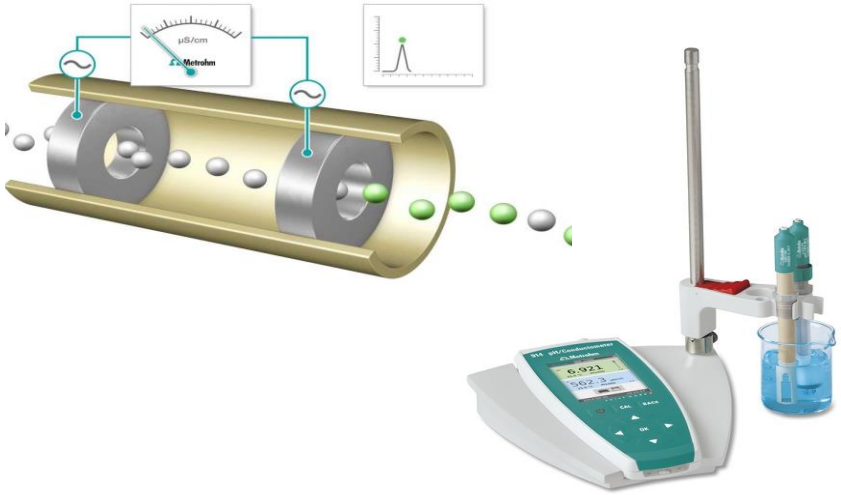
2- مقياس البولاروغراف Polarograph

- هي طريقة تحليل كهركيميائية يحصل فيها إرجاع للمادة على إلكترود زئبقي قطار (نقطي)، ويقاس تدفق التيار كتابع للكمون المطبق.
- لهذه الطريقة تطبيقات كيفية وكمية عديدة في التحليل الدوائي.
- ما يميز هذه الطريقة إمكانية تطبيقها مباشرة على الأشكال الصيدلانية حيث لا تعيق السواغات أو المواد المساعدة هذه المقايسة.
- تتمتع هذه الطريقة بحساسية عالية ولا تتطلب إلا كميات قليلة من المادة.



3- مقياس الموصولية الكهربائية Conductometer

- تقاس الموصولية الكهربائية "C" Conductivity أو المقاومة Resistance "R" لمحاليل المواد الفعالة كهركيميائياً.
- يقتصر استخدام جهاز الموصولية في دساتير الأدوية على اختبار فعالية Deionized Water.



4- مقياس الأمبير Ampereometer

- يقاس تغير شدة التيار بين الكترودين يطبق عليهما كمون معلوم. أحد الالكترودين على الأقل مستقطب كما هو حال الكترود الزئبق القطار.
- يتميز بحساسيته لتراكيز ضعيفة.
- ليس له تطبيق مباشر في دساتير الأدوية إلا على شكل مقياس الأمبير المضاعف Biamperometer .
- أو بالكترودين مؤشرين مستقطبين لتحديد نقطة انتهاء المعايرة التوقف المميت Dead-stop

5- مقياس الكولون Coulometry

- يجري توليد كاشف فعال كهربائياً ثم مفاعلته كمياً مع المادة المراد معايرتها.
- يجري تحديد نقطة انتهاء التفاعل باستخدام المؤشرات العادية.

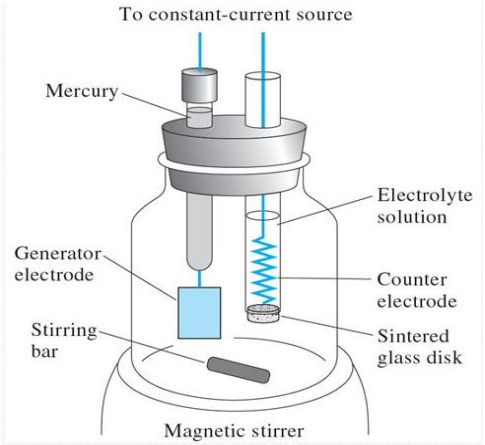


Figure 20-12 A typical coulometric titration cell.

Thank you